

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

Par

LUCIE TOURNIER

**Nouvelles applications de la chimie radicalaire des
xanthates :
Synthèse de molécules organofluorées,
de cyanodiènes et δ -lactones insaturées, et
d'hétérocycles variés**

Soutenue le 12/12/2005 devant la commission d'examen

THIERRY LEQUEUX

BENOIT CROUSSE

JEAN-MARC PARIS

SAMIR ZARD

Président- Rapporteur

Rapporteur

Examinateur

Examinateur

A Pierre,
A mes parents, Bernadette et Gilles
A mon Grand-père, Jacques

Remerciements

Je veux tout d'abord remercier le professeur Samir Zard de m'avoir accueillie dans son laboratoire.

Vient ensuite la société Rhodia qui a financé cette thèse et ses représentants, Jean-Marc Paris et François Metz, avec qui les discussions au cours de ces trois années ont été intéressantes.

Mes remerciements s'adressent ensuite au professeur Lequeux et à Monsieur Crousse qui ont accepté de juger ce travail.

Un grand merci à Béatrice pour sa disponibilité, ses conseils, son sourire permanent, son aide précieuse....

Je ne trouverai pas les mots pour remercier assez Fabien Gagosz....pour m'avoir suivi tout au long de ma thèse, pour m'avoir fait découvrir la chimie des composés trifluorométhylés, pour m'avoir tant appris. Merci pour ton soutien, ton aide. Merci pour tout Fabien.

Je ne veux surtout pas oublier Brigitte qui est toujours là lorsque des problèmes administratifs se posent...Merci d'être toujours à l'écoute et prête à rendre service.

Viennent les collègues....

- *Docteur Myriem Elqacemi, je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi ; tu m'as beaucoup aidé, surtout lors de la fin de ma thèse, et je t'en suis extrêmement reconnaissante. Merci pour ta gentillesse, tes conseils ; merci pour tes rires, tes chants. Merci beaucoup.*
- *Future Docteur Aurélie, je n'oublierai jamais tous ces bons moments passés avec toi, au labo en chantant ouhouhou, en criant, en discutant ; à l'escalade ; à la piscine ; à la course à pied ; à l'opéra ; dans la voiture quand tu venais me chercher à bourg la reine et ailleurs. Merci d'avoir été là pendant ces 3 années ; merci pour ta pêche, ton rire et ta joie de vivre. Grâce à toi le labo 4 était bien vivant ! Merci 1000 fois pour tout ce que tu as fait pour moi.*
- *Je remercie les membres du labo 4 qui ont participé à la joie et la bonne humeur du labo 4...plus spécialement à Michael Briggs qui nous a beaucoup manqué après son départ (merci pour ta bonne humeur et tes réponses à mes questions en chimie) ; à Xavi le petit catalan préféré du labo (merci xavi de nous avoir supporté avec lili !).*
- *Merci aux membres actifs du DCSO : merci julie pour tout le temps que tu passes pour le bon fonctionnement de la RMN ; merci patrick pour tout le temps que tu as passé sur mon bel ordinateur !!!!!!!! merci thomas pour le temps que tu passes pour le bon fonctionnement informatique du labo.*
- *Je n'oublierai pas les moments passés avec toi, Gigi ; avec toi, mister Greg ; avec toi, Inès ; avec toi, Sharan ; avec toi, Michiel.*

- Cécile, Delphine, Soizic, Cathy, je vous remercie pour votre gentillesse et pour tous les petits bons moments, à l'escalade, à la course, et au labo !
- Jean-Pierre, je te remercie pour ta disponibilité et ton aide dans ma chimie des stéroïdes...
- Je remercie finalement tous les autres membres du DCSO...MERCI
- Je remercie également les autres membres de l'école polytechnique qui m'ont aidé ; notamment Joan, je te remercie pour tout ce que tu as fait pour le labo 4.

Il me reste à remercier mon petit Pierre, qui m'a soutenu pendant ces 3 années. Merci d'avoir été et d'être toujours là à côté de moi. Merci pour l'intérêt que tu as porté pour ma thèse. Merci pour ton aide.

Merci à ma famille proche qui a été toujours là aussi ; merci pour l'intérêt qu'ils ont toujours porté à mon travail.

Merci à mes amis pour les bons moments passés ensemble et pour votre soutien.

Sommaire

Abréviations	9
Introduction générale	11
I. La chimie radicalaire	17
Introduction à la chimie radicalaire	19
A. Introduction et concepts généraux	21
B. La chimie radicalaire par propagation de chaîne	29
C. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne	25
1. Méthodes aux hydrures d'étain	25
2. Méthode des esters thiohydroxamiques	27
3. Les réactions de fragmentation	29
4. Méthode par transfert d'atome ou de groupe	29
5. Conclusion	30
La chimie radicalaire des xanthates	33
A. Les xanthates en chimie organique	35
1. Les xanthates <i>S</i> -propargyliques	35
2. L'élimination de Chugaev	36
3. La réaction de Barton-McCombie	36
B. Principe de la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe	39
C. Synthèse des xanthates	48
1. Par substitution nucléophile	48
2. Par réaction entre un composé diazo et un bis-xanthate	49
3. Par réaction entre un accepteur de Michael et un sel de xanthogénate	44
4. Par addition électrophile	44
5. Par chimie radicalaire	45
D. Illustration du potentiel synthétique de la chimie radicalaire des xanthates	45
1. Additions sur des oléfines	46
2. Variété de cyclisations	48
3. Applications en synthèse totale	49
4. Cyclisations sur des systèmes aromatiques	51

5. <i>Allylations et vinylations</i>	58
6. <i>Autres transformations du groupe xanthate</i>	59
a. Par voie ionique	59
b. Par voie radicalaire	54
E. Conclusion	55
II. La chimie du Fluor	57
Introduction	59
A. Importance du Fluor	61
1. <i>Introduction</i>	61
2. <i>Le fluor en agrochimie</i>	69
3. <i>Le fluor en pharmacie</i>	69
B. Introduction de groupements trifluorométhyles	65
1. <i>Approche électrophile</i>	65
2. <i>Approche nucléophile</i>	67
3. <i>Approche linéaire</i>	70
a. Utilisation des oléfines trifluorométhylées	70
b. Utilisation du trifluoroacétaldéhyde	78
c. Utilisation de cétones trifluorométhylées	79
d. Utilisation de l'acide trifluoroacétique et de ses dérivés	76
4. <i>Approche radicalaire</i>	78
Introduction radicalaire de groupements trifluorométhyles	81
A. Antécédents	83
1. <i>Génération du radical trifluoroacétonyle</i>	83
2. <i>Génération du radical trifluorométhyle</i>	85
B. Nouvelle approche de dérivés α -amino, α -hydroxy, α -chloro trifluorométhylés	87
1. <i>Introduction</i>	87
a. Méthodes connues spécifiques aux dérivés α -aminotrifluorométhylés	89
b. Méthodes connues spécifiques aux dérivés α -hydroxytrifluorométhylés	94
2. <i>Synthèse des xanthates</i>	97
a. Synthèse du xanthate de type I	97
b. Synthèse du xanthate de type II	98
c. Synthèse du xanthate de type III	99
3. <i>Additions radicalaires</i>	99
4. <i>Transformations ioniques ou radicalaires</i>	105
a. Par voie ionique	105

b. Par voie radicalaire	107
5. Réaction de dimérisation	110
6. Vers la synthèse de nouveaux xanthates	113
a. le motif α -thio trifluorométhyle	113
b. le motif α -carboxy trifluorométhyle	114
C. Application : synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés	116
1. Obtention d'un azépane	116
2. Nouvelle voie de synthèse de pipéridines	119
3. Nouvel accès à la trifluoroalanine, à l'acide trifluorolactique et aux analogues carbonylés	123
4. Synthèse originale de dihydropyrrolidones trifluorométhylées	129
5. Conclusion	134
D. Conclusion et perspectives	134

III. Utilisation d'aldéhydes comme précurseurs radicalaires.

Un accès convergent aux diènes et δ -lactones insaturées 137

A. Réactivité des aldéhydes	139
1. Réactivité normale	139
2. Inversion de réactivité – Umpolung	140
3. Les aldéhydes en tant que précurseurs radicalaires	140
B. Génération de radicaux à partir d'aldéhydes	142
1. Introduction	142
2. Synthèse des xanthates	143
3. Réactions d'addition radicalaire	144
4. Extension de la méthode aux cétones	146
C. Applications	151
1. Formation de diènes	151
2. Synthèse de δ -lactones insaturées	154
D. Conclusion	161

IV. La chimie des sels d'aryldiazonium. Variation de la réaction de Leuckart 165

A. La chimie des sels de diazonium aromatiques	167
1. Synthèse et réactivité des sels de diazonium aromatiques	167

a.	Synthèse	167
b.	Réactivité	168
c.	Génération de radicaux aryles à partir de sels de diazonium aromatiques	169
2.	<i>Exemples de réactions impliquant les sels de diazonium aromatiques en tant qu'intermédiaires de synthèse</i>	170
a.	Les réactions classiques	170
b.	Synthèse d'hétérocycles	171
B.	Antécédents	173
1.	<i>Les réactions intramoléculaires de Beckwith</i>	173
2.	<i>La réaction de Leuckart</i>	176
3.	<i>Mécanisme de la réaction de Leuckart</i>	177
C.	Formation d'hétérocycles variés substitués par la fonction xanthate	178
D.	Applications en chimie médicinale	186
1.	<i>Antécédents</i>	186
a.	Dérivés du benzofuranes	186
b.	Dérivés du benzothiophène	189
c.	Dérivés d'azaindoles	198
d.	Dérivés d'indoles	198
2.	<i>Etude de la welwitindolinone</i>	199
E.	Conclusion	197
	Références	199
	Partie expérimentale	211

Abréviations

Groupements chimiques et molécules.

Ac	Groupelement acétyle [-C(O)CH ₃].
AIBN	α,α' -Azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile.
ACCN	Azo- <i>bis</i> -cyclohexanecarbonitrile
AcCN	Acétonitrile
AcCl	Chlorure d'acétyle
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Bn	Groupelement benzyle [CH ₂ Ph]
Boc	Groupelement <i>tert</i> -butoxycarbonyle [-CO ₂ CMe ₃]
Bu	Groupelement butyle (linéaire)
<i>t</i> -Bu	Groupelement <i>tert</i> -butyle
Bz	Groupelement benzoyle [-C(O)Ph]
Cbz	Groupelement carbobenzoxo [-C(O)OCH ₂ Ph]
CSA	Acide camphorsulfonique
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrane
DBP	Peroxyde de benzoyle
DLP	Peroxyde de lauroyle
DTBP	Peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	Diméthylaminopyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthyl sulfoxyde
DMS	Diméthyl sulfure
Et	Groupelement éthyle
HMPA	Hexaméthyl phosphotriamide [(Me ₂ N) ₃ P=O]
LAH	Hydruide d'aluminium lithium
Me	Groupelement méthyle
MeOH	Méthanol
Ms	Groupelement mésylate
<i>m</i> CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
NBS	N-Bromosuccinimide
PCC	Pyridinium chlorochromate
Ph	Groupelement phényle
PhCl	Chlorobenzène
Piv	Groupelement Pivalate
PPA	Phénylpropanolamine
<i>i</i> -Pr	Groupelement isopropyle
Pr	Groupelement propyle (linéaire)
Pyr	Pyridine

TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
Tf	Groupe trifluorométhane sulfonate [-SO ₂ CF ₃]
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Groupe triméthylsilyl [-SiMe ₃]
Ts	Groupe tosyl (p-toluènesulfonyl) [MeC ₆ H ₄ SO ₂ -]
TFMTMS	trifluorométhyltriméthylsilane
TTMSH	Hydruure de tris-(triméthylsilyl)-silane

Autres abréviations

kcal	kilocalories
hν	Par initiation photochimique
T	Température
°C	Degré Celsius
h	heures
min	minutes
s	secondes
cat.	En quantité catalytique.
CCM	Chromatographie couche mince
Δ	Chauffage
e ⁻	électron
eq	Nombre d'équivalents
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
RMN	Résonance magnétique nucléaire
S _N 1	Substitution nucléophile d'ordre 1
S _{RN} 1	Substitution radicalaire nucléophile d'ordre 1
S _N 2	Substitution nucléophile d'ordre 2
stoech.	En quantité stœchiométrique
TA	A température ambiante
t _{1/2}	Temps de demi-vie (du radical)
s(3,3)	réarrangement sigmatropique [3,3]
Nu	Nucléophile
Het	hétéroatome

Introduction générale

La chimie radicalaire connaît depuis une vingtaine d'années un succès grandissant et ses applications en synthèse organique sont devenues fréquentes.

La désoxygénation de Barton et la réduction de dérivés halogénés par l'hydruure de tributylétain ont ouvert la voie à toute une classe de réactions de modification sélective de groupes fonctionnels.

Depuis quelques années, les recherches menées au laboratoire sont centrées sur les applications possibles de la chimie radicalaire dans le domaine des réactions intermoléculaires, notamment grâce à la chimie radicalaire des xanthates. Ces composés donnent en effet des résultats particulièrement intéressants dans le cas des réactions d'addition intermoléculaire entre des radicaux carbonés et des oléfines de caractères variées.

C'est dans ce cadre que se situent les travaux présentés dans ce manuscrit. L'objectif de ces études a été de développer une série de réactions applicables en synthèse organique. Toutes ces réactions ont pour particularité d'utiliser les xanthates comme source de radicaux.

L'organisation du manuscrit est faite de la manière suivante :

Dans une **première partie**, nous présenterons la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire. Après une brève introduction sur la chimie radicalaire, nous nous attacherons à la particularité de la fonction xanthate, les synthèses possibles de ce type de composés, et les réalisations utilisant cette méthode.

Mes travaux effectués sous la direction du Professeur Samir Zard, en collaboration avec Monsieur Jean-Marc Paris et Monsieur François Metz de la société Rhodia, sont centrés sur l'étude de nouveaux radicaux générés par des xanthates, chaque étude présentant un grand nombre d'applications variées.

L'exposé de nos travaux portera en premier lieu sur l'étude de xanthates trifluorométhylés. Nous montrerons comment ils permettent d'offrir un accès facile à des composés fluorés particulièrement utiles, notamment dans l'industrie pharmaceutique (**Partie 2**).

Par la suite, nous présenterons la formation de nouveaux radicaux issus d'aldéhydes. Cette méthode ouvre un nouvel accès aux cyanodiènes et δ -lactones insaturées, et offre des solutions inédites pour la synthèse organique (**Partie 3**).

Enfin, nous ferons état de nos travaux sur les radicaux formés à partir de sels d'aryldiazoniums. Nous montrerons qu'il est possible de réaliser des réactions d'additions radicalaires intramoléculaires, permettant l'accès à des hétérocycles variés (**Partie 4**).

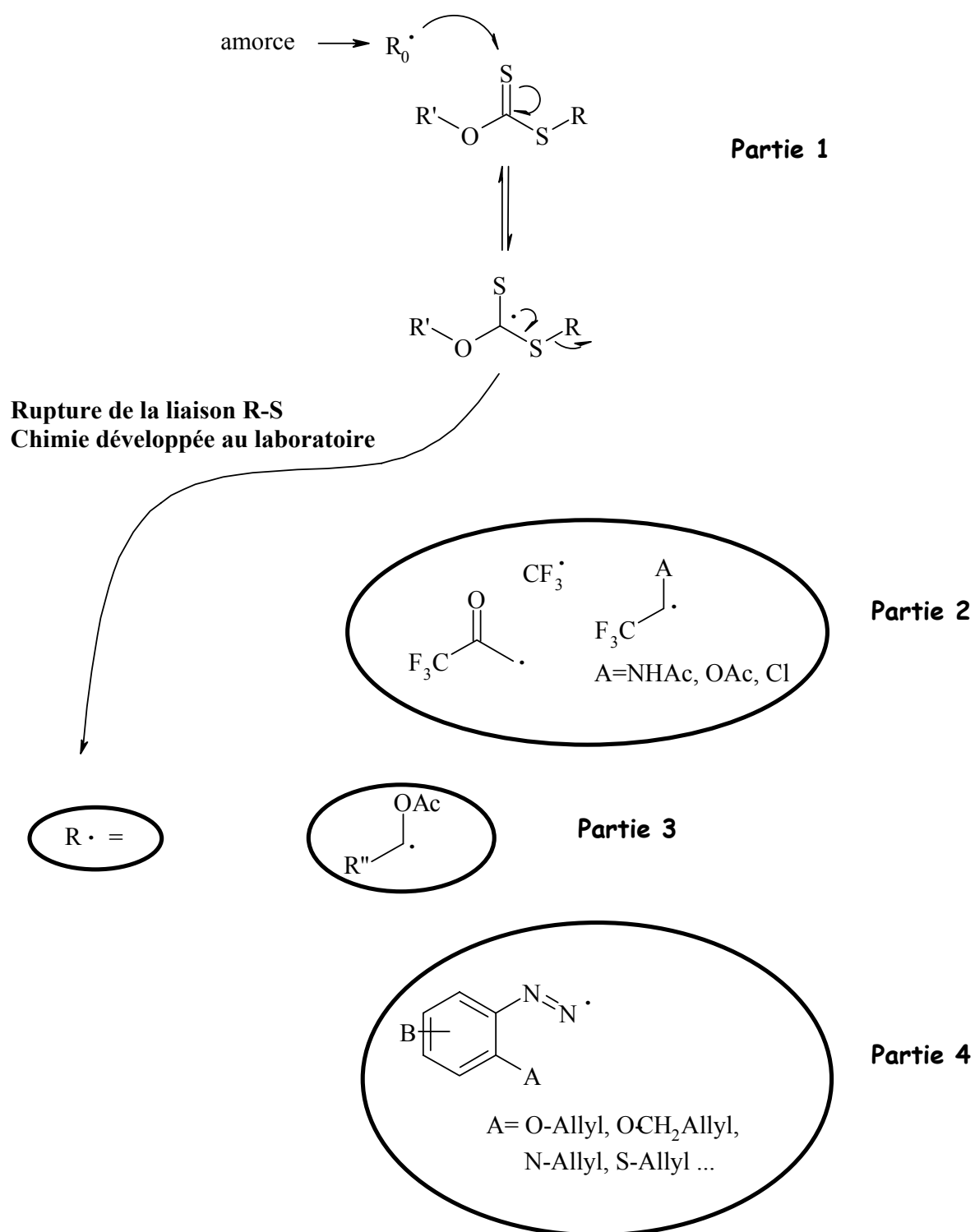


Schéma 1 : Organisation du manuscrit

Ce travail a fait l'objet de 2 publications :

- Lucie Tournier, Samir Zard, A direct approach to α -hydroxy and α -chlorotrifluoromethyl derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 46, 455-459.
- Lucie Tournier, Samir Zard, A Practical Variation on the Leuckart Reaction, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 971-973.

Et d'un brevet :

Samir Zard, Fabien Gagosz, Lucie Tournier, Rhodia Chimie; nouveaux composés comprenant un groupement thiocarbonylsulfanyle utiles pour la synthèse de composés α -perfluoroalkylamines; Brevet WO 2004/024681 (25.03.2004).

Note : Afin de faciliter la lecture de ce manuscrit, les composés faisant partie des mécanismes ou de la partie bibliographique sont numérotés en chiffres romains (ex : **VII**). Les composés présents dans la partie « exposé des résultats » sont numérotés en chiffres romains précisant la partie, et en chiffre arabe (ex : **II-45**) et les composés décrits dans la partie expérimentale sont soulignés (ex : **II-26**).

I.La chimie radicalaire

Introduction à la chimie radicalaire

A. Introduction et concepts généraux

Les radicaux libres (plus simplement appelés radicaux dans ce manuscrit) sont des espèces possédant un électron non apparié issu de la rupture homolytique d'une liaison faible. Cette rupture peut être effectuée selon trois méthodes : la thermolyse, la photolyse et les réactions d'oxydo-réduction. Ces espèces sont très réactives du fait de la présence de l'électron libre qui peut réagir avec un autre radical ou s'additionner sur une insaturation présente dans le milieu.

Historiquement, la chimie des radicaux libres est née au début du XX^{ème} siècle avec la mise en évidence du premier radical par Gomberg sous forme d'un composé trivalent, le triphénylméthyle.¹ Lors de son stage postdoctoral au sein du laboratoire de Victor Meyer, Gomberg fut le premier à préparer le tétraphénylméthane et, à son retour dans l'Université de Michigan, il entama la synthèse de l'hexaphénylthane avec une approche similaire (couplage de Wurtz). Cependant, la réduction du chlorotriphénylméthane avec un alliage de zinc donna un composé incolore de formule $C_{38}H_{30}O_2$ au lieu de $C_{38}H_{30}$. Après avoir travaillé à l'air libre, la réaction sous atmosphère de dioxyde de carbone (les bouteilles d'argon ou d'azote n'existant pas à cette époque !) donna un résultat totalement différent : l'étude analytique du produit cristallin blanc isolé ressemblait strictement à celle de l'hexaphénylthane, mais le produit se dégradait rapidement sous oxygène conduisant rapidement au produit obtenu précédemment. La conclusion de Gomberg fut la suivante : un radical libre est impliqué dans ces transformations, résumées dans le *schéma I.1*.

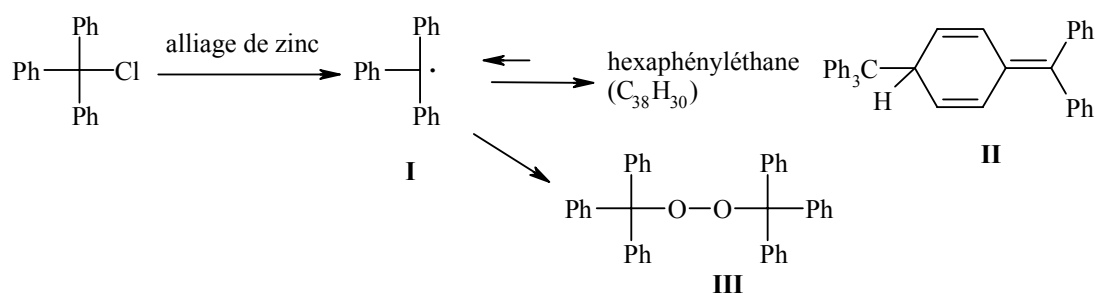


Schéma I-1 : Synthèse de l'hexaphénylthane par Gomberg

En fait, la structure du produit cristallin blanc analysé comme hexaphénylthane fut découverte presque 70 ans plus tard sous la forme du composé **II** ; l'hexaphénylthane n'ayant ainsi jamais été isolé ! Le composé **II** est en équilibre en solution avec le radical

¹ Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.

triphénylméthyle **I**, qui réagit rapidement avec l'oxygène (biradical) pour donner le peroxyde **III**, de structure cristalline incolore.

Considérés comme incontrôlables et imprévisibles, les radicaux étaient redoutés en chimie fine ; de plus, la tendance de l'époque à expliquer nombres de réactions à l'aide de la théorie de la chimie ionique (considérée comme puissante et cohérente) impliqua un intérêt amoindri envers la chimie radicalaire.

Il faudra patienter jusqu'aux années trente pour que Kharasch rationalise la régiosélectivité de type anti-Markovnikov lors de l'addition de l'acide bromhydrique, sur les alcènes en proposant un premier mécanisme radicalaire.² Un embargo sur le latex durant la seconde guerre mondiale obligea des industriels américains à exploiter l'efficacité des méthodes radicalaires pour la synthèse de polymères de remplacement.³

Depuis les trente dernières années, la compréhension des paramètres propres aux réactions radicalaires a permis le développement de méthodes extrêmement précieuses pour les organiciens. La chimie radicalaire complète aujourd'hui l'arsenal des réactions ioniques et organométalliques déjà disponibles. Le comportement des radicaux est maintenant suffisamment connu pour envisager des étapes complexes, avec la formation contrôlée de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome, en particulier en synthèse totale.

Ce chapitre d'introduction n'a pas pour vocation de présenter la chimie radicalaire dans son ensemble ; des ouvrages complets traitant des aspects théoriques et synthétiques des radicaux serviront de références pour les caractéristiques générales les concernant.⁴ Les paragraphes suivants sont tout particulièrement consacrés à la chimie radicalaire par propagation de chaîne. Cette introduction, quoique succincte, permettra néanmoins de mettre en valeur la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire depuis quelques années et dont les principales caractéristiques seront évoquées dans le chapitre suivant.

² (a) Kharasch, M. S. ; Margolis, E. T. ; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 393. (b) Mayo, F. R. *J. Chem. Ed.* **1986**, 63, 97.

³ Waters, W. A. *The Chemistry of Free Radicals*, Eds., Clarendon Press, Oxford, **1946**.

⁴ (a) Zard, S. Z. *Radicals Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, **2003**. (b) Renaud, P. *Radicals in Organic Synthesis*, Sibi, M. P. Eds., Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 et 2. (c) Fossey, J., Lefort, D. ; Sorba, J. *Les radicaux libres en chimie organique*, Masson : Paris, **1993**. (d) Motherwell, W. B. ; Crich, D. *Free radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press : London, **1991**. (e) Curran, D. P. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, Semmelhack, M. F., Trost, B. M., Eds. ; Pergamon Press : Oxford, **1991**, 715. (f) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press : Oxford, **1986**.

B. La chimie radicalaire par propagation de chaîne

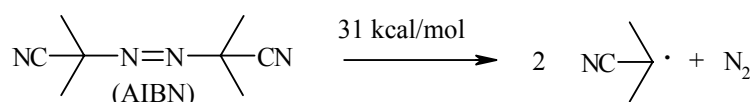
De manière générale, une transformation mettant en jeu des réactions radicalaires doit suivre la succession d'étapes suivantes : la génération dans un premier temps du radical issu du réactif, la réalisation de la ou des transformations désirées et finalement l'élimination du caractère radicalaire. Si le nouveau radical obtenu après transformations transmet son caractère radicalaire à un des réactifs de départ, il s'agit alors d'une réaction radicalaire par propagation de chaîne.

Un mécanisme radicalaire en chaîne est caractérisé par un ensemble de trois étapes: l'amorçage, la propagation et la terminaison.

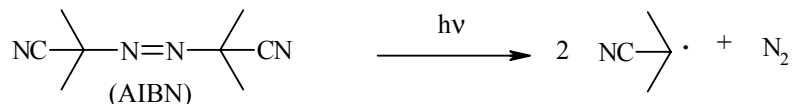
1) **L'amorçage** est la première étape du processus. Elle consiste à générer sélectivement des radicaux par fragmentation homolytique d'une liaison faible. La source d'énergie nécessaire à cette étape, qu'elle soit lumineuse ou thermique, doit être suffisamment sélective afin d'éviter les fragmentations anarchiques. Comme la plupart des molécules ne possèdent pas de liaison faible, il est généralement nécessaire de recourir à une amorce.

Le choix de l'amorce est quant-à-lui conditionné par son temps de demi-vie à la température à laquelle le processus radicalaire doit se dérouler, ainsi que par la nature du radical libéré. La combinaison amorce / température permet ainsi de contrôler la vitesse à laquelle les radicaux sont produits. Les amorces les plus couramment utilisées sont représentées sur le *Schéma I.2*.

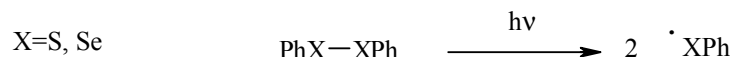
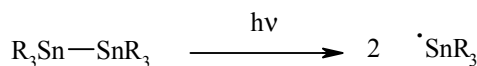
Radicaux produits par thermolyse



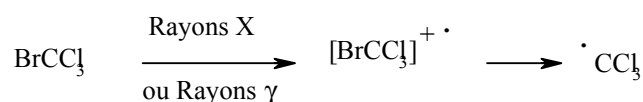
Radicaux produits par photolyse



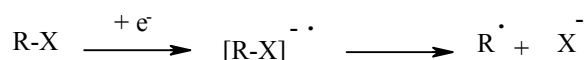
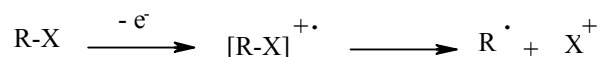
R=n-Bu HBDE
(hexabutyle diétain)
R=Ph HPDE
(hexaphényle diétain)



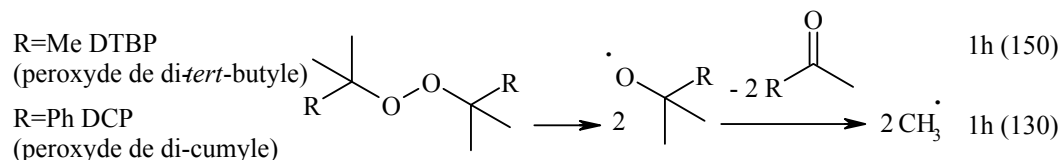
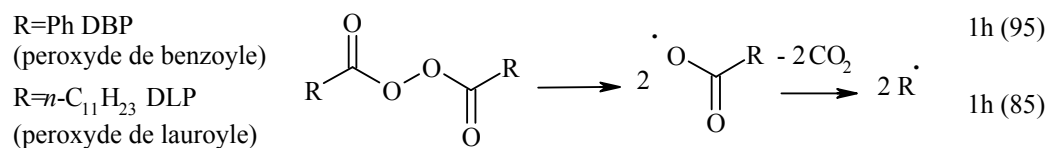
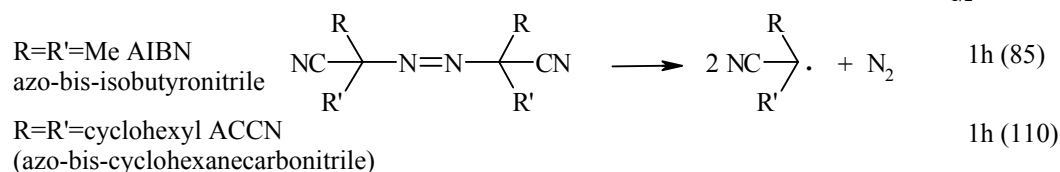
Radicaux produits par irradiation



Radicaux produits par système Redox



Radicaux thermosensibles



Radicaux issus de composés organométalliques

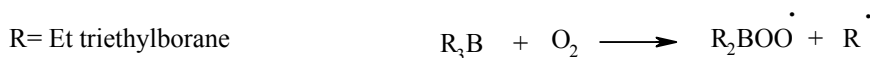


Schéma I-2 : Principales amorces

2) La seconde étape consiste en la **propagation** de cette espèce radicalaire. Elle comprend une ou plusieurs réactions élémentaires, la dernière permettant d'obtenir le produit final de la réaction et de régénérer l'espèce réactive pouvant alors propager la chaîne radicalaire (*Schéma I.3*).

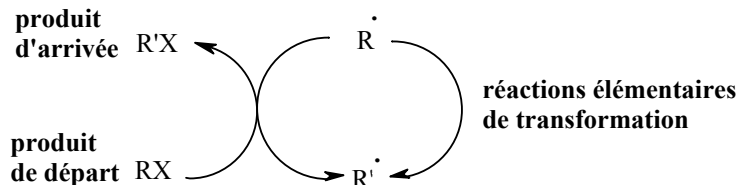


Schéma I-3 : La propagation de chaîne

3) Et enfin, l'étape de **terminaison** conduit à des espèces non radicalaires par recombinaison ou dismutation des radicaux. Ce sont des étapes très rapides et exothermiques qui rompent la chaîne de propagation. Elles peuvent être limitées en conservant à chaque instant dans le milieu une concentration en radicaux la plus faible possible (*Schéma I.4*).

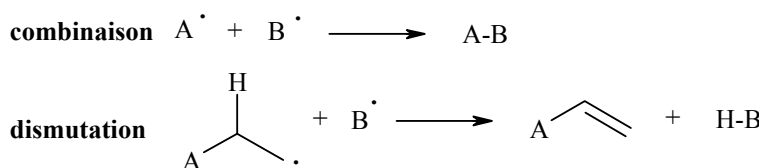


Schéma I-4 : Etapes de terminaison

C. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne

1. Méthodes aux hydrures d'étain

L'hydruire de tributylétain est de loin le réactif le plus communément employé en chimie radicalaire. Il permet de générer avec efficacité des radicaux *via* un mécanisme radicalaire en chaîne et présente l'avantage de réagir avec une grande variété de groupements (*Schéma I.5*).

Il peut être utilisé pour effectuer des réductions directes de groupements halogénés, soufrés, sélénés ou nitrés mais des étapes intermédiaires d'addition, de cyclisation ou de fragmentation peuvent être réalisées avant cette réduction.

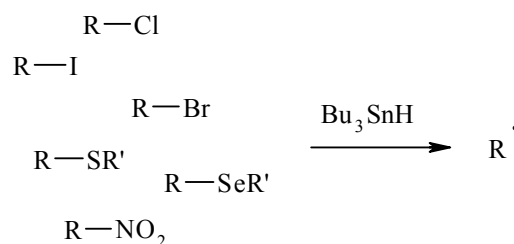


Schéma I-5 : Quelques substrats acceptés par l'hydruure de tributylétain

Le principe général de la réaction est présenté dans le schéma suivant :

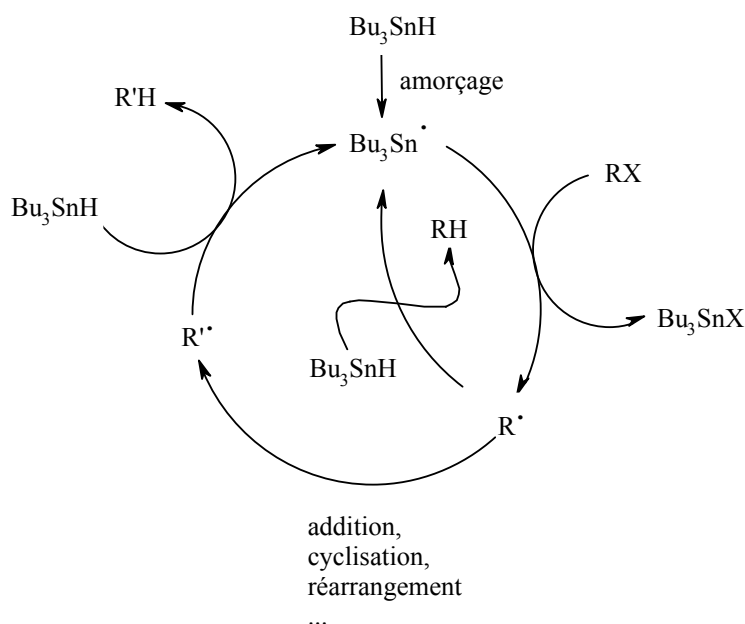


Schéma I-6 : Mécanisme radicalaire en chaîne utilisant l'hydruure de tributylétain

L'étape d'amorçage génère le radical stannylé qui réagit sur le composé RX pour donner le radical R^\bullet . Ce radical peut ensuite évoluer selon deux voies différentes :

- il peut réagir avec une nouvelle molécule d'hydruure de tributylétain pour donner le produit réduit RH et le radical stannylé et ainsi propager la chaîne radicalaire. Cette voie est fréquemment utilisée pour effectuer la réduction de composés halogénés.
- il peut aussi être engagé dans une ou plusieurs étapes élémentaires (addition ou cyclisation sur une oléfine, migration 1,5...) qui mèneront au radical R'^\bullet qui réagira à son tour avec une molécule d'hydruure de tributylétain pour donner le nouveau substrat $\text{R}'\text{H}$ et le radical stannylé qui propagera la chaîne. Dans ce cas, la réaction de réduction prématurée du radical R^\bullet étant toujours possible, elle devra être limitée au maximum par une addition très lente d'hydruure d'étain tout au long de la réaction.

En dehors de la grande variété de substrats pouvant être utilisés, cette méthode présente deux avantages majeurs. Sa compatibilité avec un grand nombre de fonctionnalités autorise l'accès à des molécules d'une grande complexité et la forte affinité de l'étain pour les halogènes permet de générer des radicaux d'énergie et de réactivité variées tels que les radicaux alkyles, vinyles ou aryles.

Comme précisé auparavant, il est possible de minimiser la réduction prématurée et généralement non désirée du radical R^\bullet par une addition lente de l'hydruire tout au long de la réaction. Cependant, dans le cas de transformations complexes et cinétiquement défavorisées du radical R^\bullet , cette réduction peut devenir un processus plus que compétitif. C'est en particulier le cas pour les additions intermoléculaires ; le processus n'est alors effectif que si l'oléfine est suffisamment activée et utilisée en très large excès.

Enfin, la purification du substrat est généralement difficile, et les dérivés stannylés sont neurotoxiques, ce qui interdit leur utilisation dans le domaine pharmaceutique notamment.

Une alternative à l'utilisation des hydrures d'étain est l'emploi d'hydruire de tris-(triméthylsilyl)-silane (TTMSH). Les problèmes de toxicité et de purification sont ainsi résolus cependant ce réactif est très cher ce qui limite son utilisation.

Il faut également citer les hydrures mercuriques dont la liaison Hg-H est rompue de façon homolytique à température ambiante. Ils sont préparés *in situ* et permettent d'effectuer les réactions radicalaires dans des conditions douces. Cependant, cette méthode est plus limitée que celle aux hydrures d'étain et utilise le mercure, métal plus toxique que l'étain.

2. Méthode des esters thiohydroxamiques⁵

Cette méthode, mise au point par Barton,⁶ utilise des conditions douces et reste particulièrement simple à mettre en œuvre.

Les esters thiohydroxamiques sont obtenus par réaction d'un sel sodé de N-hydroxypyridine-2-thione avec un chlorure d'acyle. Ils sont particulièrement sensibles à la lumière visible ce qui permet d'amorcer la chaîne radicalaire dans des conditions très douces.

⁵ Motherwell, W. B. ; Imboden, C. *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P. ; Sibi, M. P. Eds., Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1, 109.

⁶ Barton, D. H. R. ; Crich, D. ; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939.

La force motrice du processus réside dans le gain en énergie résultant de l'aromatisation du noyau pyridine après la rupture homolytique de la faible liaison N-O (Schéma I.7).

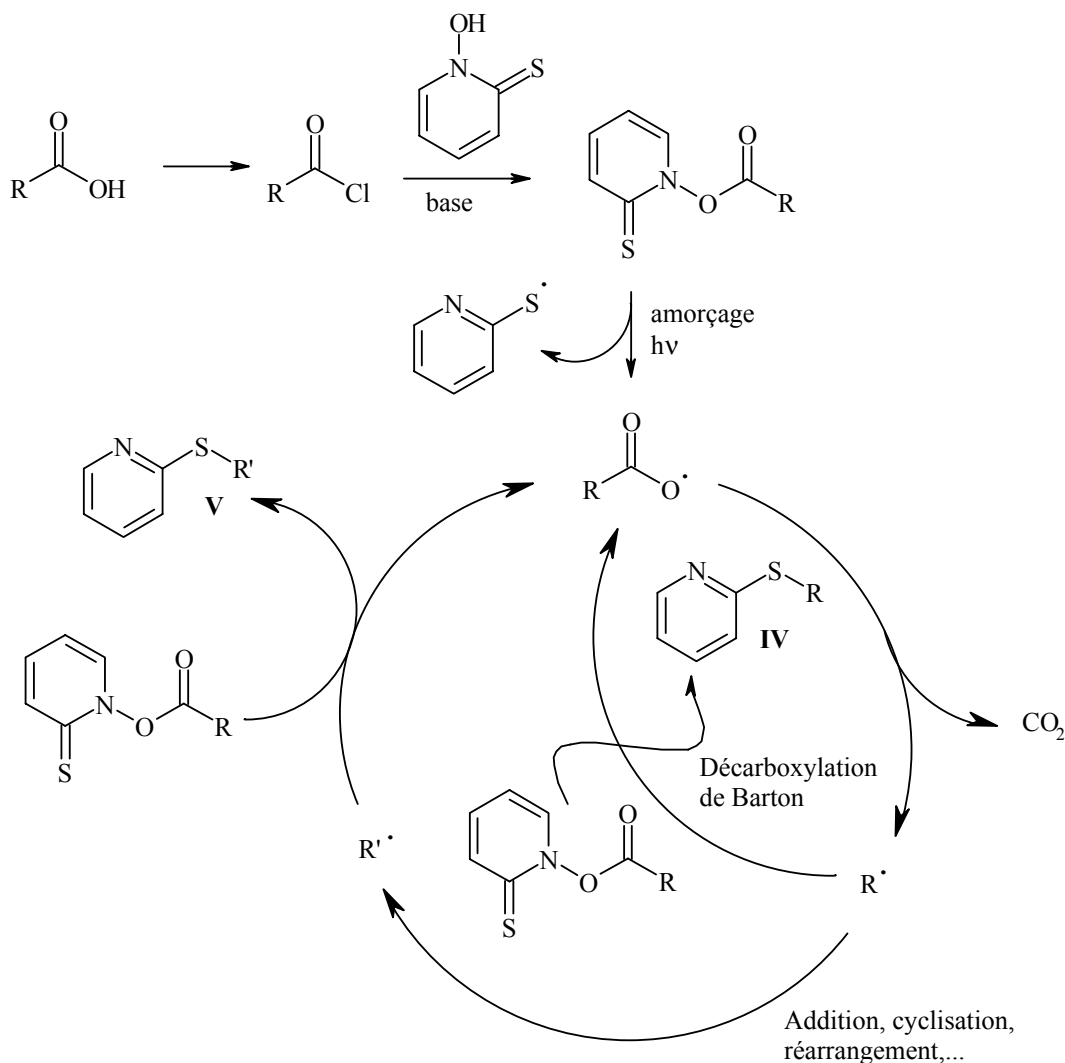


Schéma I-7 : Mécanisme de décarboxylation radicalaire des esters thiohydroxamiques

Le radical carboxyle libéré, haut en énergie, réagit rapidement : il subit une réaction irréversible de décarboxylation qui libère un radical carboné R^\bullet . Ce radical a alors deux possibilités d'évolution.

Il peut :

- réagir sur une nouvelle molécule d'ester thiohydroxamique pour donner le sulfure **IV** et un nouveau radical carboxyle qui propagera la chaîne. Cette réaction est connue sous le nom de **décarboxylation de Barton**.

- subir une série de réactions élémentaires conduisant au radical R'^\bullet . Ce nouveau radical pourra à son tour réagir sur une molécule d'ester thiohydroxamique pour donner le

sulfure **V** et un radical carboxyle qui propagera la chaîne. Dans ce cas, la réaction précédente est une réaction compétitive dont il faudra limiter l'importance.

L'efficacité de ce procédé est principalement fonction de la durée de vie du radical **R•**. Celle-ci doit être suffisamment longue pour que le radical n'attaque pas directement la fonction thiocarbonyle du produit de départ et ait le temps de réaliser les transformations souhaitées. Cette condition peut être remplie en travaillant en milieu dilué et de préférence à basse température.

3. Les réactions de fragmentation⁷

La première réaction de fragmentation a été rapportée en 1972 par Lewis et Winstein.⁸ Depuis, elles sont largement utilisées dans les réactions d'allylation et de vinylation de radicaux carbonés.

Le principe de ces réactions est décrit dans le *schéma I.8*. Après l'étape d'amorçage, le radical **R•** s'additionne sur un dérivé allylique (ou vinylique) convenablement choisi pour donner un nouveau radical. Ce radical subit alors une β -fragmentation pour former le radical **G•** et le produit allylé (ou vinylé). **G** peut être un dérivé stannylé, un sulfure, un sulfoxyde, une sulfone et plus rarement un silane ou un halogène.

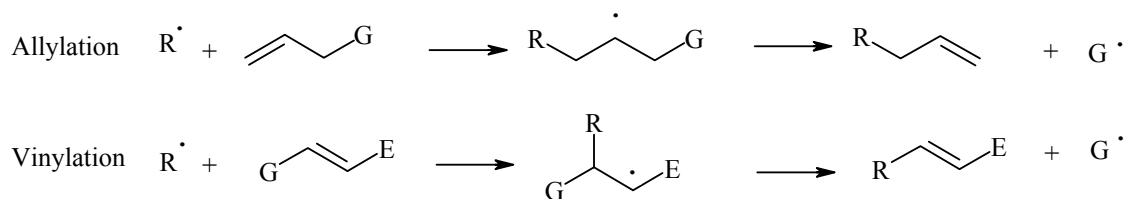


Schéma I-8 : Allylations et vinylation

Les produits obtenus selon cette méthode sont fonctionnalisés et peuvent à nouveau réagir selon des réactions radicalaires ou ioniques.

4. Méthode par transfert d'atome ou de groupe⁹

Cette méthode, plus connue sous le nom d'addition de Kharasch, consiste à transférer un hétéroatome du réactif de départ sur le produit final de la réaction. Cet hétéroatome permet entre autre de ne pas perdre de degré d'oxydation au cours du processus radicalaire. Le produit final peut ainsi être mis en jeu à son tour dans une

⁷ Renaud, P. ; Rosenstein, I. J. *Radicals in Organic Synthesis*, Sibi, M. P. Eds., Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1, 50.

⁸ Lewis, S. N. ; Miller, J. J. ; Winstein, S. J. *Org. Chem.* **1972**, 37, 1478.

⁹ Renaud, P. ; Byers, J. *Radicals in Organic Synthesis*, Sibi, M.P. Eds, Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1, 72.

nouvelle séquence radicalaire, ou encore permettre, *via* la chimie ionique, de nouvelles transformations. Le mécanisme du processus radicalaire en chaîne est représenté sur le schéma I.9.

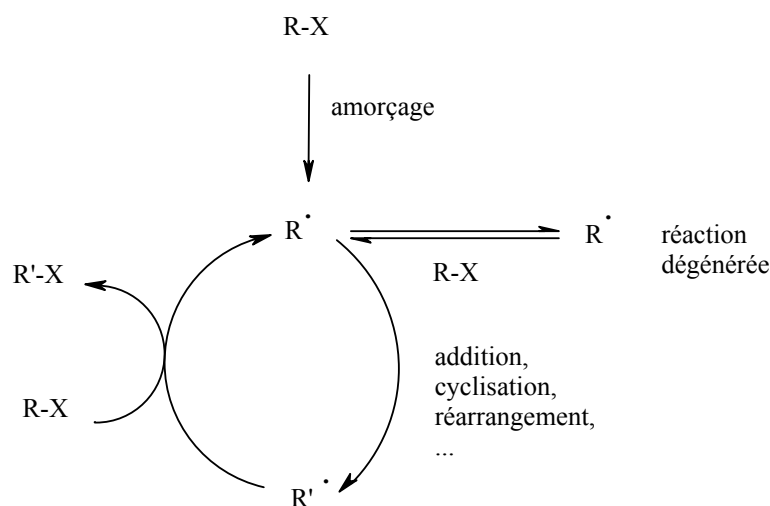


Schéma I-9 : Mécanisme radicalaire de transfert d'atome

Après une réaction d'amorçage, le radical R^\bullet peut suivre deux voies :

- il peut réagir sur une molécule de départ. Dans ce cas, on reforme le radical et une molécule de départ : cette réaction est dite dégénérée et n'intervient pas dans le bilan global de la réaction.

- l'autre possibilité consiste en une étape classique de propagation qui permet d'obtenir le radical R'^\bullet . Ce radical peut alors réagir sur une molécule de départ pour donner le produit final $R'-X$ et un nouveau radical R^\bullet qui propagera la chaîne.

L'efficacité du procédé est directement liée à la faiblesse de la liaison $R-X$. Dans le cas des dérivés halogénés, qui sont les plus fréquemment utilisés, on préfère donc les composés iodés aux bromés ou aux chlorés moins réactifs. Les dérivés soufrés, sélénés ou encore tellurés peuvent être également employés ; il s'agit alors d'une réaction par transfert de groupe puisqu'un groupement entier est transféré du produit de départ sur le produit d'arrivée.

5. Conclusion

Les différents procédés radicalaires par propagation de chaîne laissent apparaître la présence d'une limitation importante. En effet, la méthode aux hydrures ainsi que l'utilisation des esters thiohydroxamiques de Barton présentent une réaction compétitive à la transformation utile du radical. Ce processus parallèle correspond à la réduction

prématurée du radical dans le premier cas ou à la recombinaison de ce même radical avec le groupement thiopyridyle dans le second cas.

Nous verrons dans les chapitres suivants que la méthode par transfert de groupements xanthates représente une bonne alternative à l'ensemble de ces processus et permet de réaliser avec une grande efficacité des transformations réputées difficiles en chimie radicalaire.

La chimie radicalaire des xanthates

Les dithiocarbonates, plus communément appelés xanthates à cause de la coloration jaune de leurs sels métalliques (traduit du grec xanthos), ont été découverts en 1822 par Zeise.¹⁰ Alors que leur découverte remonte à presque deux siècles, leurs propriétés chimiques ont longtemps été inexplorées.

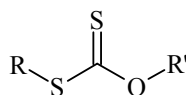


Figure I-1 : La fonction xanthate

La richesse fonctionnelle de ce groupement permet d'envisager des réactions de type ionique ou radicalaire. Les réactions de type ionique les plus connues sont le réarrangement sigmatropique [3,3] des xanthates *S*-propargyliques,¹¹ et l'élimination de Chugaev.¹²

Plus générale, la désoxygénation de Barton-Mc Combie¹³ marque la naissance de la chimie radicalaire des xanthates.

A. Les xanthates en chimie organique

1. Les xanthates *S*-propargyliques

Notre équipe a utilisé le réarrangement sigmatropique [3,3] des xanthates *S*-propargyliques dans la mise au point de plusieurs nouvelles réactions comme par exemple, une nouvelle approche à la formation d'esters ainsi qu'une alternative à la réaction de Mitsunobu pour des alcools secondaires¹⁴ (*Schéma I.10*).

L'allényle xanthate **VII** formé à la suite du réarrangement sigmatropique [3,3] du xanthate *S*-propargylique **VI** est alors en équilibre avec la bêtaïne **VIII**. Celle-ci, de part son caractère zwitterionique, est à la fois nucléophile et électrophile. Si cette bêtaïne est mise en présence d'une source de proton (HX), une réaction acido-basique permet la formation d'une paire d'ion **IX** dont l'atome d'oxygène est activé sous la forme d'un groupe partant.

¹⁰ (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 31, 1.

¹¹ Fauré-Tomeur, M. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1305.

¹² Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57.

¹³ Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574.

¹⁴ (a) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5874. (b) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2763. (c) Fauré-Tromeur, M., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7301. (d) Fauré-Tromeur, M. *Thèse de doctorat* **1998**, Université Paris VI.

Par substitution nucléophile de type S_N2 , on obtient le produit **X** d'estérification ou d'inversion de configuration d'un alcool obtenu sous forme d'un ester.

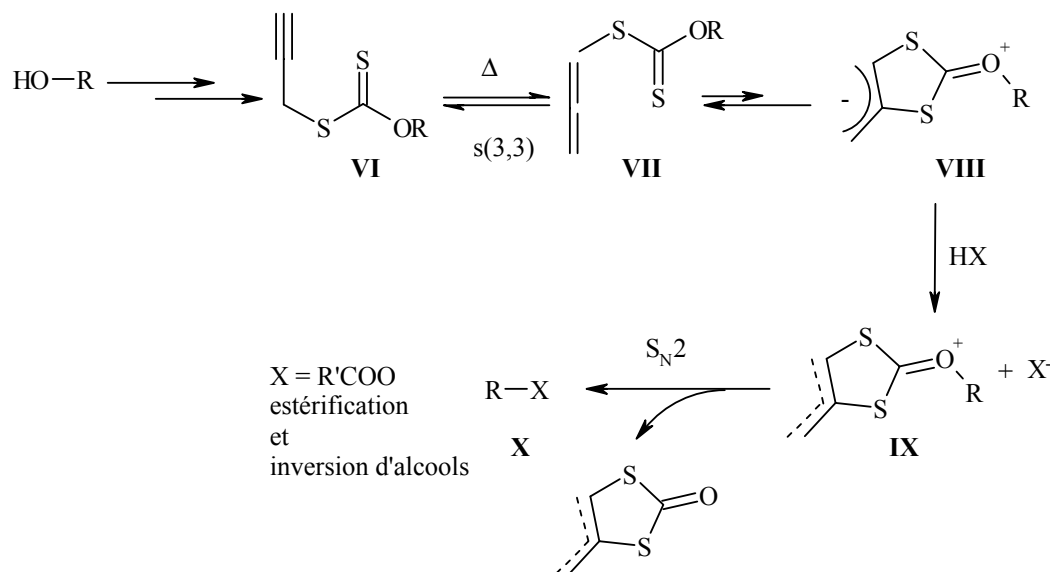


Schéma I-10 : Réarrangement thermique des *S*-propargyles xanthates

2. L'élimination de Chugaev

La pyrolyse des xanthates en vue de préparer des oléfines (rétro-ène) est sans nul doute la réaction la plus connue et la plus utilisée sur ces réactifs. Le mécanisme, présenté sur le schéma I.11, élucidé par Hückel¹⁵ met en valeur une *cis*-élimination conduisant à la formation d'une oléfine de stéréochimie définie, d'oxysulfure de carbone et d'alkylthiol.

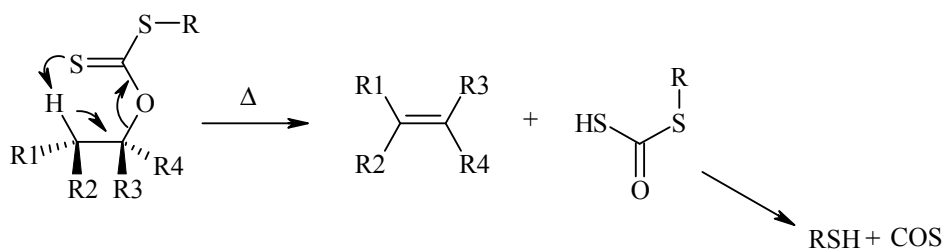


Schéma I-11 : Mécanisme de l'élimination de Chugaev

3. La réaction de Barton-McCombie

La réduction d'une fonction alcool en alcane par les méthodes usuelles, telles que les substitutions de type S_N2 pour les alcools primaires ou secondaires, ou la déshydratation suivie d'une hydrogénation pour les alcools tertiaires, est réputée difficile ; en effet, ces

¹⁵ Hückel, W. ; Tappe, W. ; Legutke, G. *Ann.* **1940**, 543, 191.

méthodes ne sont pas toujours applicables, par exemple, à cause d'un encombrement stérique trop important ou à une conformation non favorable aux réactions de type S_N2 . L'équipe du professeur Barton s'est intéressée à l'étude d'une désoxygénation par voie radicalaire, ce qui présente de nombreux avantages puisque les radicaux sont peu sensibles à l'environnement stérique et réagissent dans des conditions particulièrement douces. De plus, ces radicaux sont souvent compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels.

La réaction de Barton-McCombie s'effectue par l'attaque du radical tributylstannyle sur le xanthate, ce qui provoque une rupture de la liaison Carbone-Oxygène. Le processus radicalaire, représenté sur le *schéma I.12*, repose sur la forte affinité de l'étain pour le soufre :

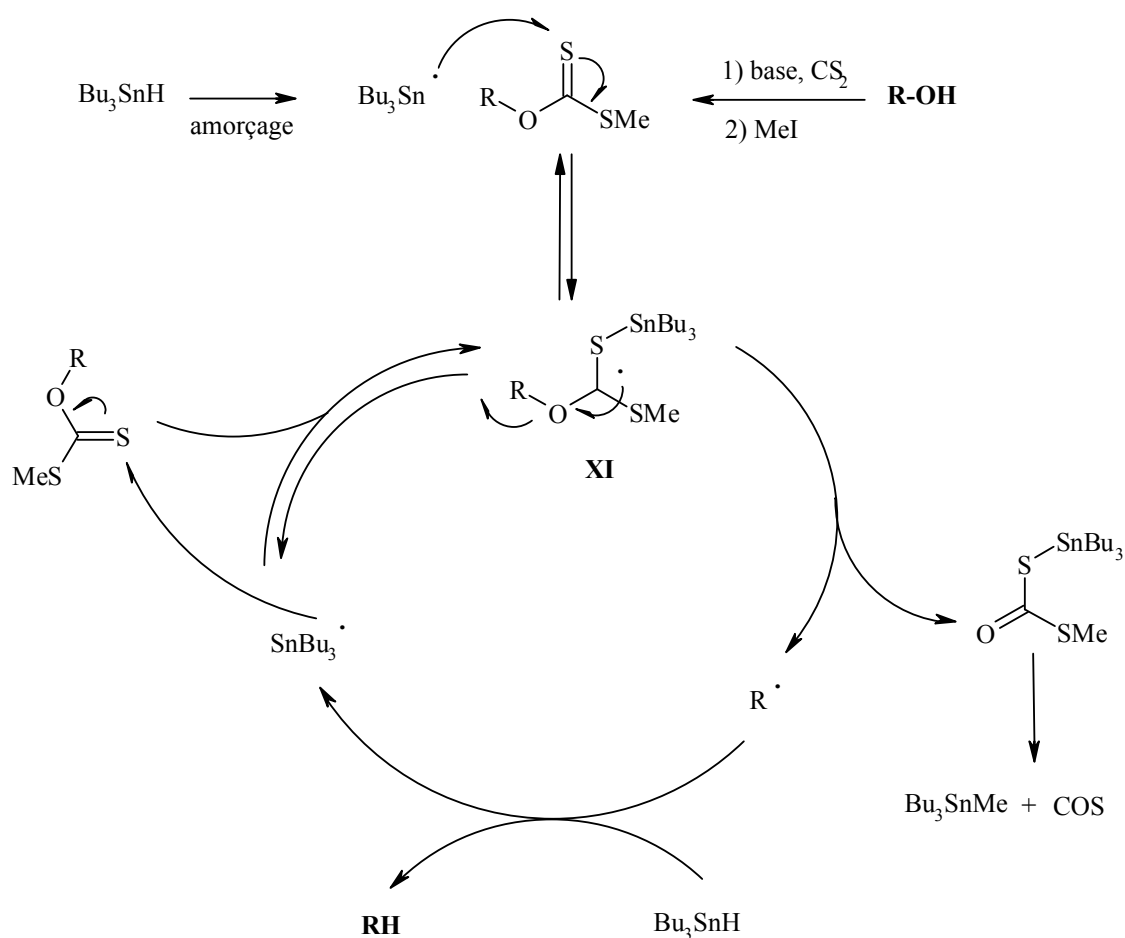


Schéma I-12 : Mécanisme de la désoxygénation de Barton-McCombie

La réaction s'effectue par l'intermédiaire d'un xanthate dont le plus couramment utilisé est le dérivé *S*-méthyle. Celui-ci est synthétisé à partir d'un l'alcool après addition de l'alcoolate correspondant sur du disulfure de carbone et substitution du xanthogénate ainsi

obtenu sur l'iodure de méthyle. La transformation synthétique s'effectue en chauffant un *S*-méthyle xanthate en présence d'hydruure de tributylétain et d'une amorce.

Le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, obtenu après abstraction du proton de la faible liaison Sn-H par un radical issu de l'amorce (généralement l'AIBN), s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ pour former un radical tertiaire **XI** qui a alors deux possibilités d'évolution. Il peut :

- fragmenter du côté de la liaison S-Me pour donner un nouveau radical méthyle haut en énergie,
- ou fragmenter du côté de la liaison O-R pour donner un nouveau radical secondaire ou tertiaire moins haut en énergie que le radical méthyle.

La fragmentation s'effectue par conséquent selon cette seconde voie plus favorable et fournit le radical R^\bullet . Ce dernier réalise alors une abstraction d'hydrogène sur l'hydruure de tributylétain pour former le produit de désoxygénation RH et un nouveau radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ qui propage la chaîne.

Ce processus reste cependant limité aux alcools secondaires car les alcools primaires conduiraient à la formation de radicaux primaires (ces radicaux sont moins stables et donc plus difficiles à engendrer) et les alcools tertiaires sont trop sensibles à l'élimination de Chugaev. Cette limitation est palliée par la mise au point d'autres méthodes¹⁶ mieux adaptées, via l'utilisation d'esters de thiocarbonyle imidazole ou encore des thiobenzoates pour les alcools primaires ; la coupure se faisant alors uniquement du côté de l'oxygène. Quant aux alcools tertiaires, leurs dithiocarbonates sont instables thermiquement, on utilise alors les esters mixtes d'acides oxaliques ou thiohydroxamiques (Figure I.2).

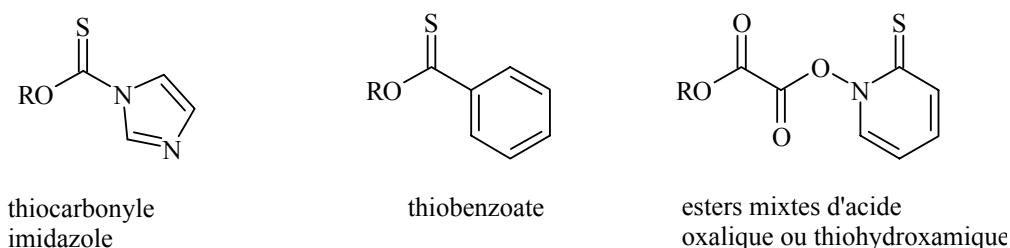


Figure I-2 : Extension de la désoxygénation de Barton-McCombie aux alcools primaires et tertiaires

¹⁶ (a) Barton, D. H. R. ; Motherwell, W. B. ; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743. (b) Barton, D. H. R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin trans I* **1986**, 1603.

B. Principe de la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe

Contrairement à la réaction de Barton-McCombie qui s'appuie sur la fragmentation de la liaison C-O, la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe est basée sur la rupture sélective de la liaison C-S (*Schéma I.13*) :

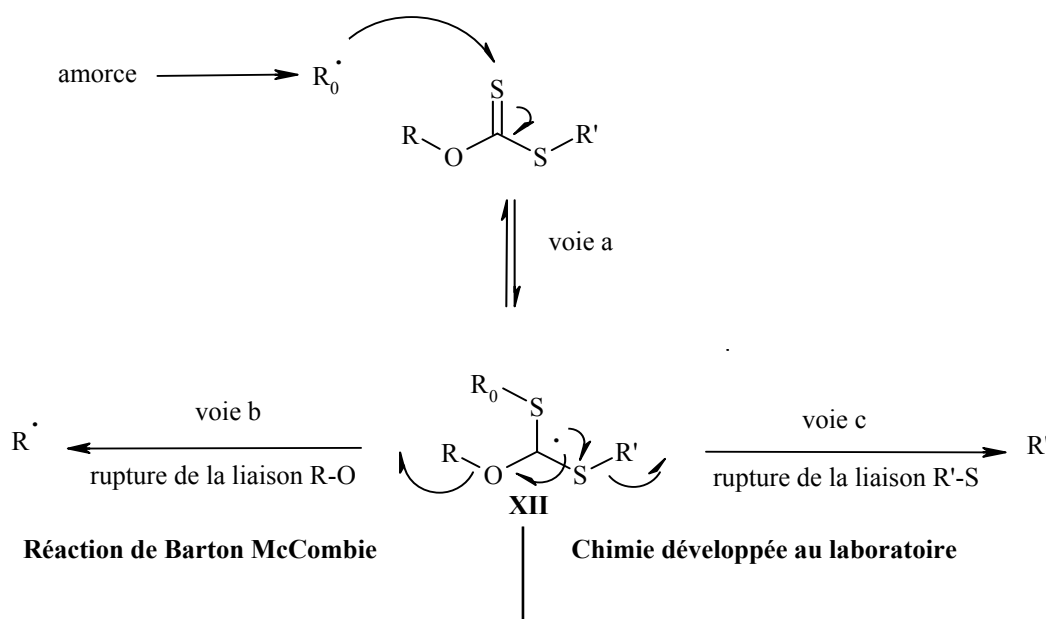


Schéma I-13 : Les deux voies possibles de la chimie radicalaire des xanthates

Cette modification de réactivité repose sur le choix judicieux des groupements R et R' portés par la fonction xanthate.

Le radical R_0^\bullet issu de l'amorce attaque dans un premier temps la fonction thiocarbonyle du groupement xanthate et génère un nouveau radical tertiaire **XII**. Ce dernier peut alors suivre plusieurs voies de fragmentation (a, b ou c) conduisant à la formation des différents radicaux R_0^\bullet , R^\bullet et R'^\bullet . Il est cependant possible d'orienter la fragmentation vers la formation du seul et unique radical R'^\bullet . Pour cela, certaines conditions sont nécessaires :

1- Afin d'éviter la régénération du radical R_0^\bullet issu de l'amorce, celui-ci doit être plus haut en énergie que le radical R'^\bullet . Cette condition est généralement remplie quand les radicaux R_0^\bullet sont primaires ou aryliques. Puisque le système évolue préférentiellement vers la formation du radical le plus stable, l'addition du radical R_0^\bullet devient alors pratiquement irréversible.

2- Afin d'éviter la formation irréversible du radical R^\bullet après fragmentation, celui-ci doit également être plus haut en énergie que le radical R'^\bullet . Cette condition est aisément remplie quand le groupement R est par exemple primaire ou arylique.

3- Les deux premiers points abordés impliquent l'utilisation de xanthates portant un groupement R' de nature à produire des radicaux moins haut en énergie que les radicaux R_0^\bullet et R^\bullet . Si ces derniers sont primaires ou aryliques, la fragmentation de la liaison C-S pourra alors être sélectivement effectuée pour obtenir des radicaux alkyles R''^\bullet secondaires, tertiaires, ou primaires stabilisés.

Une fois la rupture de la liaison C-S effectuée, le radical R'^\bullet a alors deux possibilités d'évolution (*Schéma I.14*).

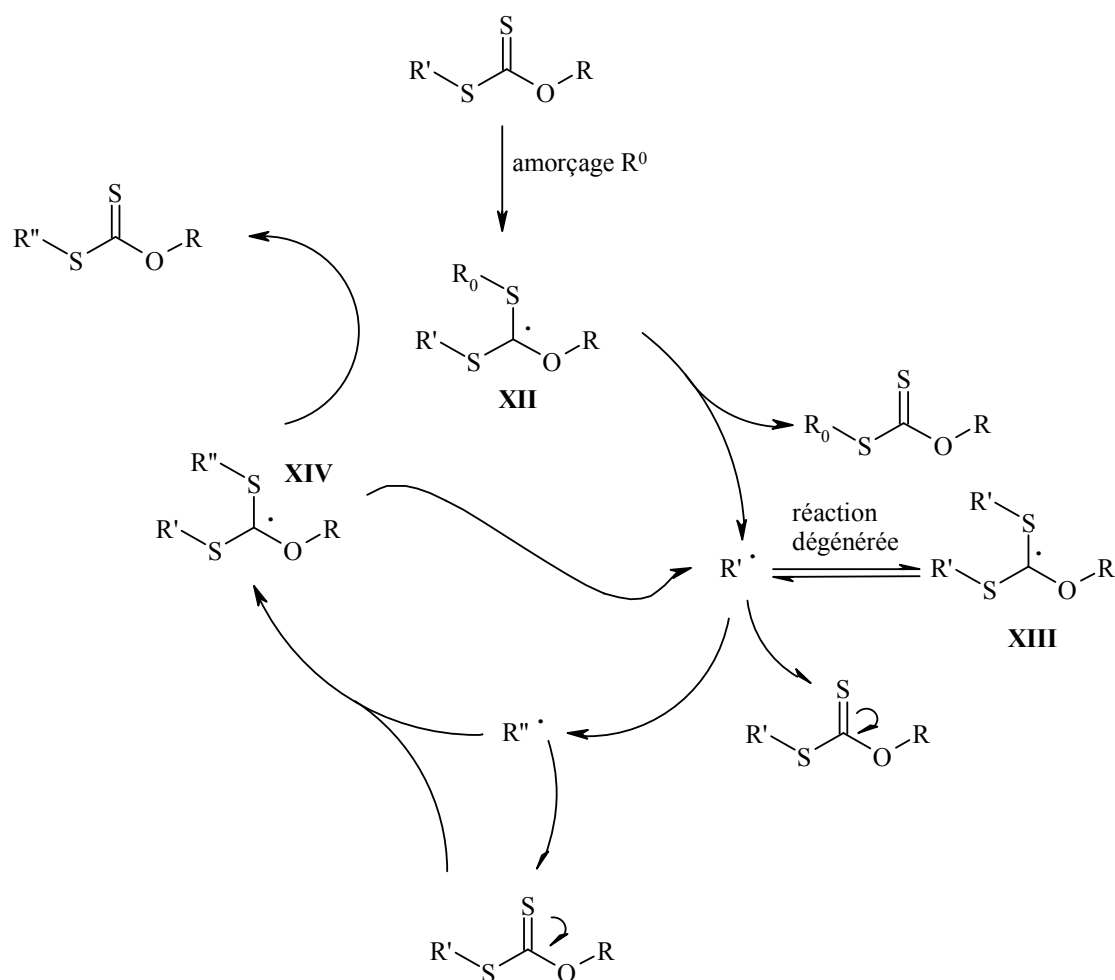


Schéma I-14 : Mécanisme des réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthate

Il peut :

- s'additionner sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ pour donner le radical tertiaire **XIII** qui fragmente alors pour régénérer le radical R'^\bullet et le xanthate de

départ. Les produits de fragmentation étant identiques aux réactifs, la réaction est par conséquent dégénérée.

- réaliser une voire plusieurs transformations élémentaires générant un nouveau radical R''^{\bullet} .

Le radical R''^{\bullet} attaque à son tour la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ pour donner le radical tertiaire **XIV** qui peut dès lors fragmenter selon deux voies conduisant respectivement aux radicaux R'^{\bullet} et R''^{\bullet} . La fragmentation favorisée étant celle qui conduit au radical le moins haut en énergie, il est donc nécessaire que R'^{\bullet} soit plus stable que R''^{\bullet} afin que la chaîne radicalaire soit efficace. Si cette condition est remplie, la rupture de la liaison $R'-S$ du radical **XIV** permet la formation du produit de la réaction et d'un nouveau radical R'^{\bullet} qui propage la chaîne.

Globalement, la réaction revient à réaliser le transfert de la fonction xanthate du groupe R' sur le nouveau groupe R'' obtenu après transformation radicalaire de ce même groupe R' .

Cette méthode possède plusieurs avantages par rapport aux méthodes développées précédemment :

- elle n'utilise pas de métaux lourds et toxiques. Les problèmes de toxicité et de purification souvent liés à l'étain sont ainsi supprimés.¹⁷

- l'absence de réactions de compétition, par comparaison avec la méthode aux hydrures ou l'utilisation d'esters thiohydroxamiques, permet de travailler à des concentrations élevées. Le mode opératoire est donc facilement industrialisable.

- la dégénérescence du système permet de réaliser des réactions réputées difficiles voire impossibles par ces mêmes méthodes. Il est ainsi possible d'utiliser des accepteurs radicalaires non activés, de réaliser des cyclisations peu évidentes....

- le transfert de groupe permet l'obtention d'une fonction xanthate sur le produit d'arrivée ce qui autorise de nouvelles séquences radicalaires. Il est également possible *via* l'hydrolyse de la fonction xanthate de tirer profit de l'immense potentiel qu'offre la chimie du soufre.

Les xanthates présentent aussi des avantages liés à leur nature :

- ils sont plus réactifs que les bromures ou les chlorures. La vitesse d'addition d'un radical sur le thiocarbonyle du xanthate est du même ordre de grandeur que la vitesse d'addition sur un iodé.

¹⁷ Baguley, P. A. ; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3072.

- ils sont plus stables thermiquement et photochimiquement que les composés iodés.
- ils possèdent des caractéristiques physiques appréciables pour l'analyse de produits : ils sont visibles en ultraviolet. Le quadruplet de l'éthyle du xanthate résonne autour de 4.6 ppm en RMN du proton, et le triplet de l'éthyle autour de 1.5 ppm. Le carbone du thiocarbonyle résonne autour de 210 ppm en RMN du carbone. Ils possèdent deux bandes caractéristiques en infrarouge (vers 1230 et 1020 cm^{-1}).
- les xanthates de départ sont faciles d'accès (les méthodes permettant de les synthétiser seront présentées dans le prochain paragraphe).
- la mise en œuvre des réactions est simple puisqu'il suffit de mettre les réactifs au reflux d'un solvant sous atmosphère inerte et d'ajouter l'amorce radicalaire adéquate. De plus, la purification est souvent aisée.

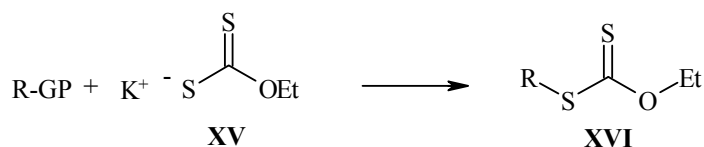
C. Synthèse des xanthates

Comme cela a été souligné précédemment, tous les xanthates ne peuvent pas être utilisés dans le cadre d'une propagation de chaîne par transfert de groupe. Leur structure nécessite la présence d'un groupement porté par l'atome d'oxygène bien défini afin que la rupture de la liaison C-O n'ait pas lieu. Dans la majorité des cas et pour des raisons purement pratiques, le groupement éthyle est utilisé mais n'importe quel groupement primaire peut être envisagé à condition qu'il n'interfère pas dans le processus radicalaire.

Les méthodes utilisées au laboratoire se basent sur 5 voies d'accès à la fonction *O*-alkyle xanthate : par substitution nucléophile, par attaque électrophile, par réaction radicalaire, par réaction entre un composé diazo et un bis-xanthate, et par addition de Michael.

1. Par substitution nucléophile

La formation d'un xanthate **XVI** par substitution nucléophile d'un groupe partant avec un sel de xanthogénate est de loin la méthode la plus employée (*Schéma I.15*). La raison principale vient du fait que le sel de *O*-éthyle xanthogénate de potassium **XV** est commercial et bon marché. En outre, les électrophiles pouvant se prêter à cette réaction de substitution sont nombreux. Les dérivés halogénés sont les plus couramment employés, mais n'importe quel groupe partant peut être envisagé.



R alkyle primaire ou secondaire
GP halogène, mésylate, sulfonate...

Schéma I-15 : Synthèse de xanthate par substitution nucléophile

Dans certains cas, la réaction de substitution s'avère très lente. La méthode est très efficace pour former des xanthates primaires et secondaires mais la difficulté à déplacer un groupe partant sur un centre tertiaire représente une limitation importante.

2. Par réaction entre un composé diazo et un bis-xanthate¹⁸

Les xanthates tertiaires, difficilement accessibles par substitution nucléophile, peuvent être synthétisés facilement par voie radicalaire à partir d'un composé diazo **XVII** et d'une forme dimérique du groupement xanthate : le bis-xanthate **XVIII** (Schéma I.16). Ce dernier est facilement obtenu par dimérisation du sel d'éthyle xanthogénate de potassium en présence d'iode.

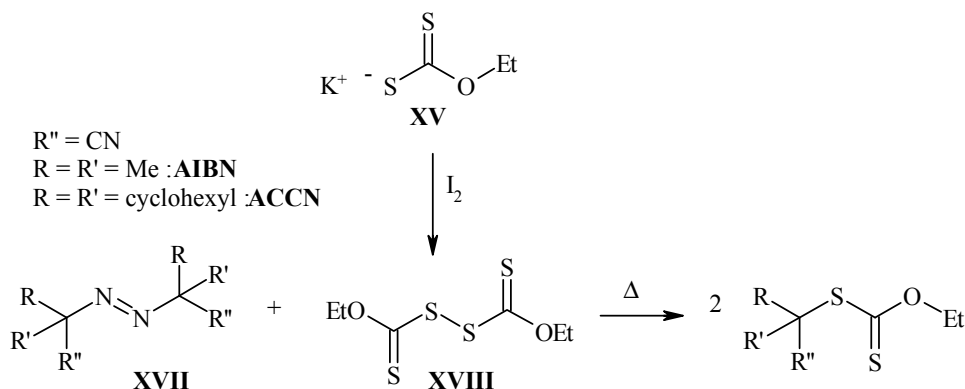


Schéma I-16 : Formation d'un xanthate par réaction entre un composé diazo et un bis-xanthate

La formation du xanthate tertiaire s'effectue soit par attaque d'un radical tertiaire issu de la décomposition thermique du composé diazo sur le bis-xanthate, soit par recombinaison de ce même radical avec un radical xanthyle. La réaction est facile à mettre en œuvre mais reste limitée par la variété de composés diazo disponibles commercialement ; l'AIBN et l'ACCN sont les plus fréquemment employés.

¹⁸ (a) Bouhadir, G. ; Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 277. (b) Thang, S. H. ; Chong, Y. K. ; Mayadunne, R. T. A. ; Moad, G. ; Rizzardo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2435.

3. Par réaction entre un accepteur de Michael et un sel de xanthogénate¹⁹

La réaction entre le sel de *O*-éthyle xanthogénate de potassium **XV**, de caractère fortement nucléophile, et des accepteurs de Michael **XIX** comme les systèmes α,β insaturés, les acrylonitriles, les styrènes électroniquement déficients ou les nitrés vinyliques, permet également la formation de nombreux xanthates (*Schéma I.17*).

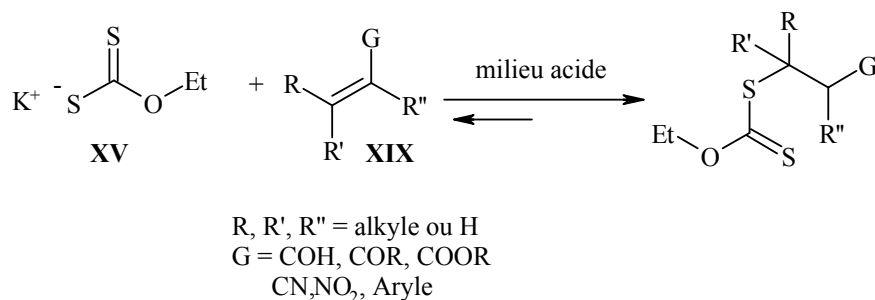


Schéma I-17 : Formation de xanthates par addition de type Michael

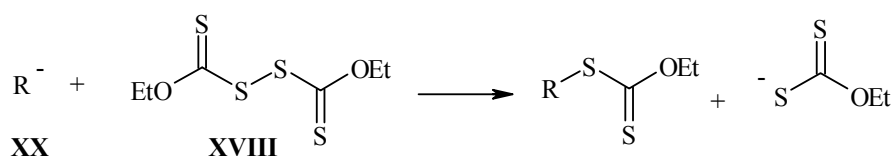
Cette méthode représente un accès particulièrement efficace aux xanthates tertiaires. Il faut cependant noter que l'utilisation de milieux acides pour éviter la réaction de rétro-Michael (les sels de xanthogénate sont aussi de bons groupes partants), représente une limitation quant à la variété de substrats susceptibles de réagir sans dégradation.

4. Par addition électrophile²⁰

La réaction d'un carbanion **XX** avec le *bis*-xanthate **XVIII** (source électrophile) représente une alternative intéressante à la substitution d'un groupe partant par un sel de xanthogénate (*Schéma I.18*). Elle permet de synthétiser des xanthates primaires, secondaires ou tertiaires après addition d'un anion carboné sur la fonction thiocarbonyle ou sur le pont disulfure du *bis*-xanthate.

¹⁹ Binot, G. ; Quiclet-Sire, B. ; Saleh, T. ; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 03, 382.

²⁰ (a) Maslak, V. ; Cekovic, Z. ; Saicic, R. N. *Synlett* **1998**, 1435. (b) Tanaka, K. ; Tamura, N. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595.



R primaire
secondaire
tertiaire

Schéma I-18 : Formation d'un xanthate par réaction entre un carbanion et un *bis*-xanthate

Elle possède cependant un certain nombre de limitations. En dehors du problème de génération régiosélective du carbanion (en particulier pour les cétones), la formation, dans le cas de carbanions primaires ou secondaires, d'un composé ayant subi l'introduction de deux groupes xanthates est souvent compétitive et parfois même majoritaire.

5. Par chimie radicalaire

La chimie radicalaire peut bien évidemment servir pour la synthèse de xanthates (*Schéma I.19*).

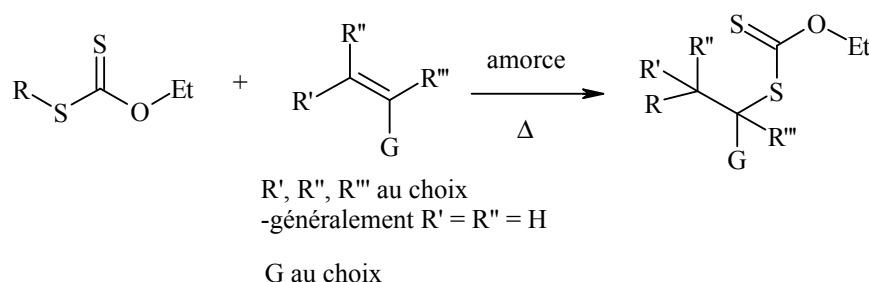


Schéma I-19 : Formation de xanthates par réaction radicalaire entre un xanthate et une oléfine piège

La douceur des conditions opérationnelles, la compatibilité avec un grand nombre de fonctionnalités et la possibilité d'utiliser des oléfines pièges non activées et diversement substituées représentent les principales caractéristiques du procédé. L'accès à des xanthates hautement fonctionnalisés est ainsi possible à partir de xanthates synthétisés au préalable par une des cinq méthodes exposées précédemment.

D. Illustration du potentiel synthétique de la chimie radicalaire des xanthates

La chimie radicalaire des xanthates tient sa richesse dans la grande variété de radicaux auxquels elle donne accès ainsi que dans le large éventail d'accepteurs radicalaires

qui peuvent être utilisés.²¹ La recherche dans ce domaine a permis de développer un grand nombre de transformations synthétiques et de mettre en valeur le comportement singulier des xanthates dont le potentiel est aujourd'hui loin d'avoir été entièrement exploré.

Les paragraphes suivants sont consacrés à la présentation de différents exemples permettant d'illustrer les principales transformations radicalaires actuellement disponibles.

1. Additions sur des oléfines

L'addition sur des oléfines reste la réaction clé de la chimie radicalaire par transfert de xanthate. Le potentiel de cette méthode est dû à la fois à la diversité liée à la partie xanthate et à la partie oléfine. Quasiment tous les couplages sont envisageables.²²

La possibilité de générer et d'utiliser des radicaux généralement difficiles d'accès ou peu réactifs est un point essentiel de la méthode. Les cas des radicaux trifluorométhyles,²³ trifluoroacétonyles²⁴ ou propargyles²⁵ sont particulièrement caractéristiques (*Schéma I.20*).

²¹ (a) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 137. (b) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672.

²² Zard, S. Z. *Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors* dans *Radicals in Organic Synthesis* Eds Renaud, P. ; Sibi, M. P., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 90, Vol. 1.

²³ Bertrand, F. ; Pévere, V. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069.

²⁴ Denieul, M-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2511.

²⁵ (a) Denieul, M-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495. (b) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 113, 5874.

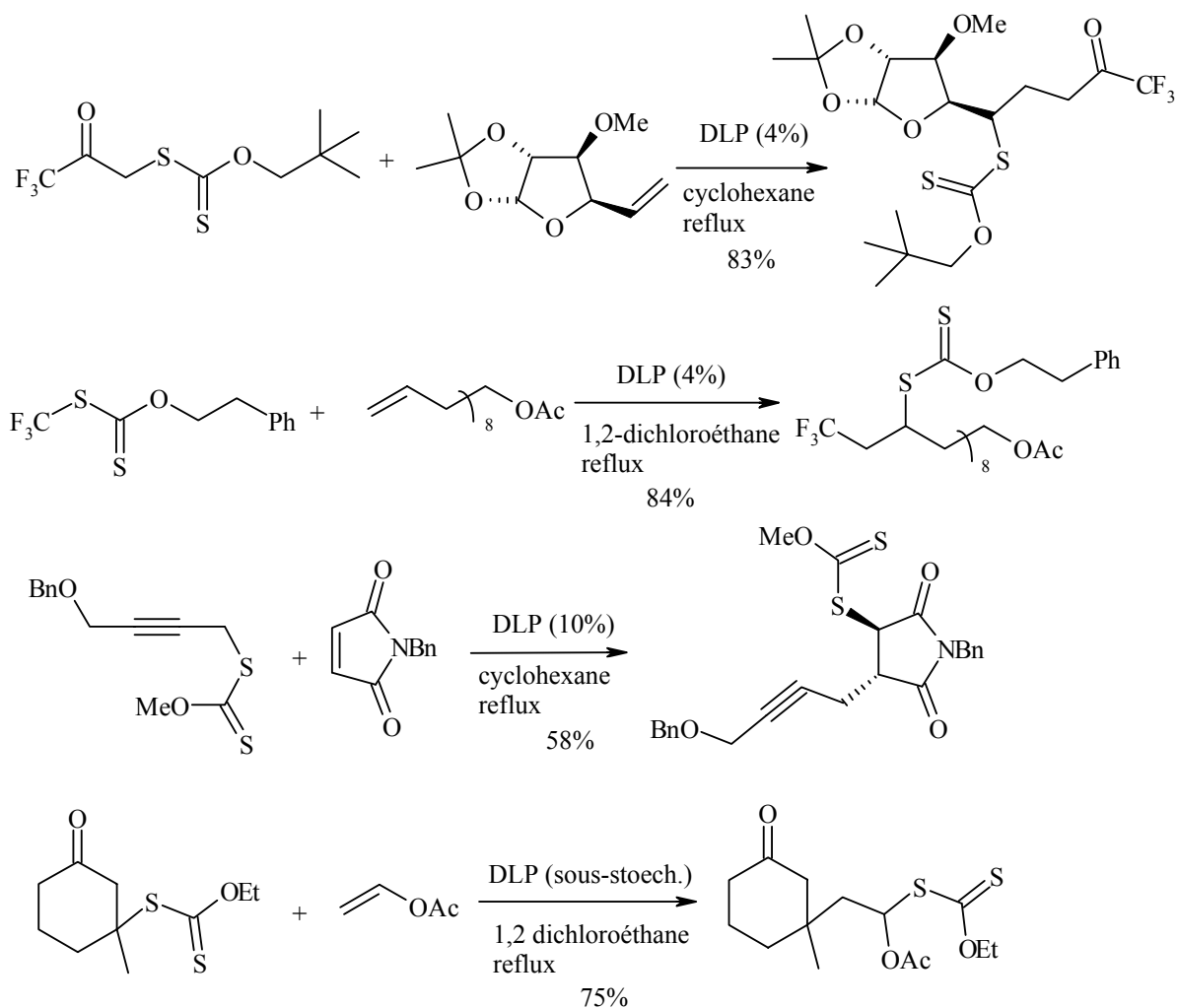


Schéma I-20 : Additions de radicaux peu communs

Le dernier exemple du schéma I.20 est une application de la nouvelle classe de xanthates synthétisés par addition de type Michael. Ils permettent la création aisée de centres quaternaires.

La méthodologie basée sur les xanthates permet d'imaginer toutes sortes de couplages. Ainsi, des additions sur des oléfines tendues,²⁶ sur des oléfines comportant un boronate²⁷ ou de nombreuses fonctionnalités comme dans le cas de la pleuromutiline²⁸ sont réalisables avec de très bons rendements (Schéma I.21).

²⁶ Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9815.

²⁷ Lopez-Ruiz, H. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 24, 2618.

²⁸ Pautrat, F. "Hémisynthèse d'analogues et approches à la synthèse totale de la pleuromutiline", *Thèse de doctorat* **2002**, Ecole Polytechnique.

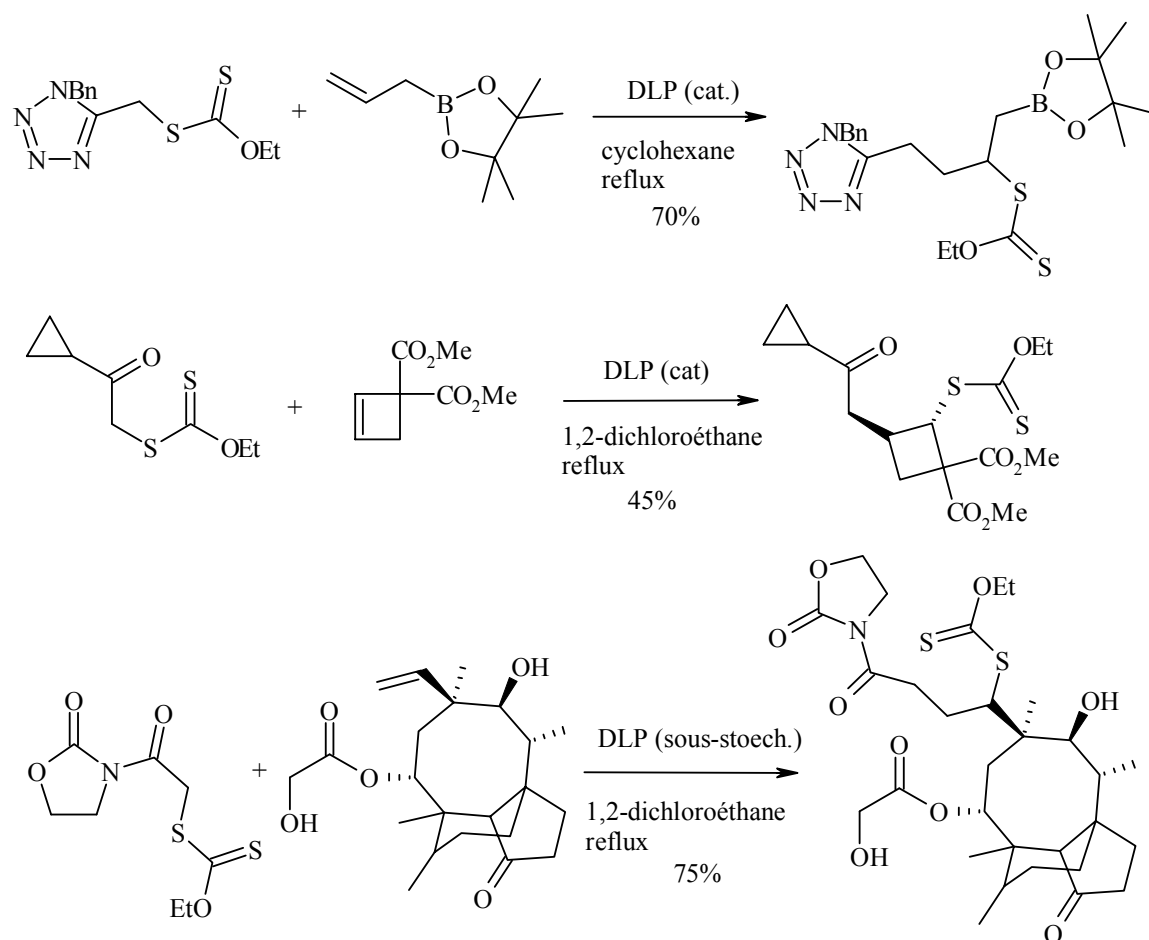


Schéma I-21 : Oléfines peu communes

En résumé, l'addition radicalaire des xanthates sur des oléfines est une réaction générale et fiable. Les rendements sont bons voire excellents et la mise en œuvre est aisée.

2. Variété de cyclisations

Il est également possible de réaliser des additions intramoléculaires de manière très efficace. Les exemples réalisés au laboratoire sont nombreux et ont démontré la viabilité de cette méthode pour l'accès aux cycles à cinq²⁹ ou six³⁰ chaînons. La dégénérescence du système permet d'envisager des cyclisations plus variées et la formation de cycles à quatre,³¹ sept voire huit³² chaînons (Schéma I.22).

²⁹ Axon, J. ; Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Forbes, J. E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1719.

³⁰ Forbes, J. E. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2565.

³¹ Saunier, J. B. "Une nouvelle approche radicalaire aux β -lactames", *Thèse de doctorat* **1996**, Ecole Polytechnique.

³² Udding, J. H. ; Giesselink, J. P. M. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6671.

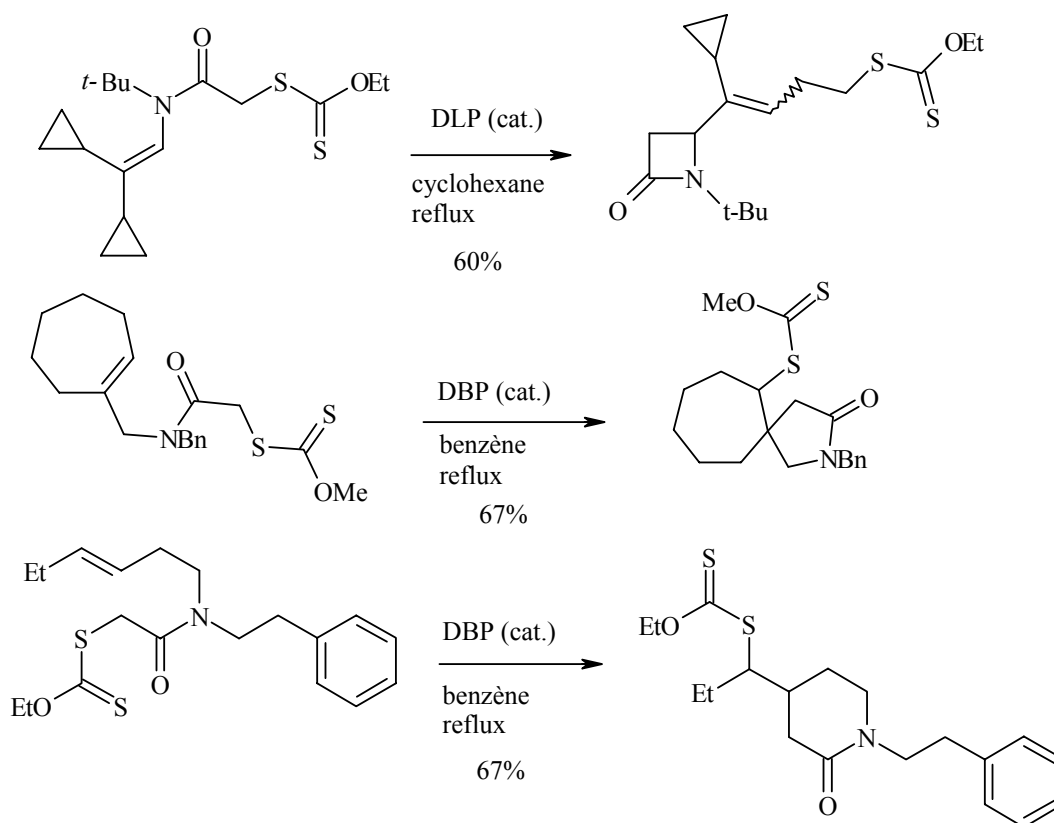


Schéma I-22 : Exemples de formation de cycles à quatre, cinq, six chaînons

3. Applications en synthèse totale

Les applications en synthèse totale se multiplient, comme la synthèse totale de la matrine (Schéma I.23).³³ Cette synthèse est remarquable pour illustrer les potentialités de cette méthode : addition intermoléculaire sur une oléfine non activée, addition intramoléculaire (ou cascade radicalaire) stéréocontrôlée conduisant à un produit polycyclique et enfin réduction du radical final permettant d'éliminer la fonction xanthate quand elle n'est plus nécessaire.

³³ Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1128.

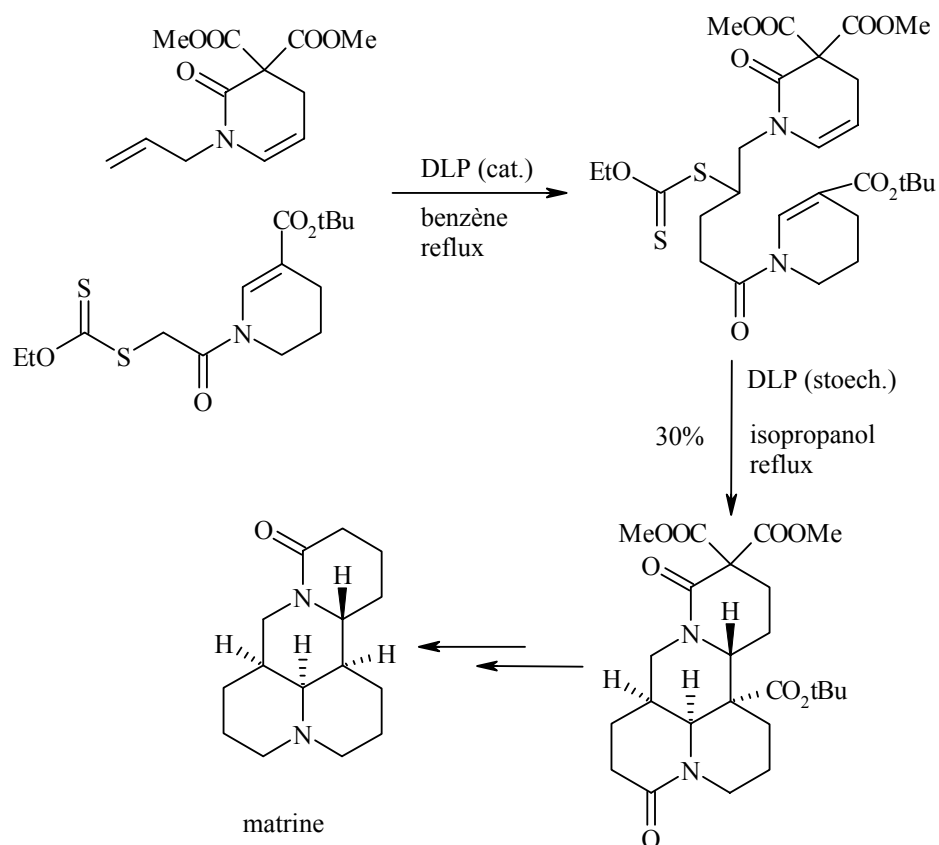


Schéma I-23 : Synthèse de la matrine

Dans son étude sur la synthèse du noyau de la Pleuromutiline, François Pautrat a aussi utilisé cette méthodologie comme étape clé (*Schéma I.24*).²⁸ Cette fois, l'étape radicalaire est une cyclisation de type 8-*endo*.

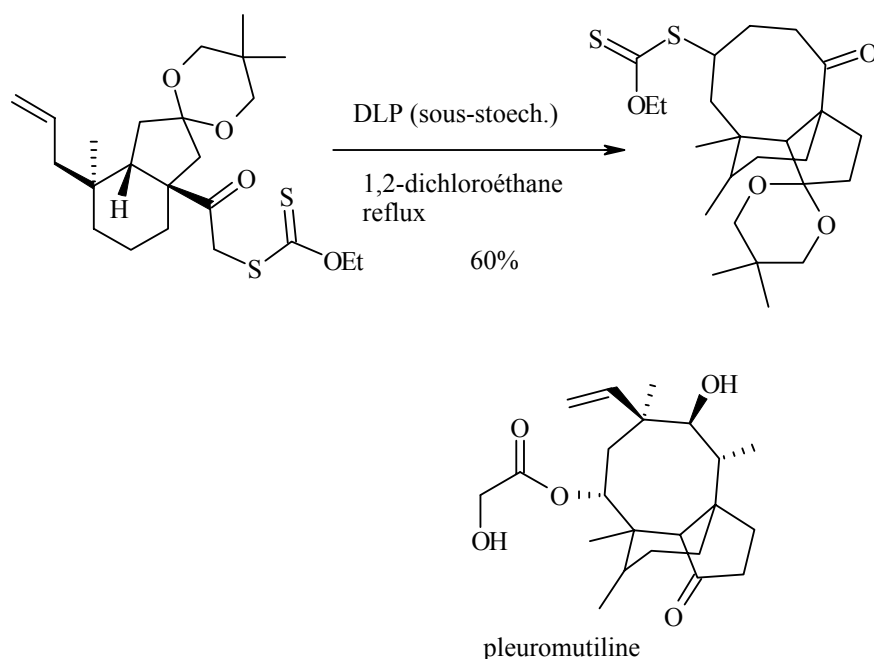


Schéma I-24 : Formation du squelette tricyclique de la pleuromutiline

4. Cyclisations sur des systèmes aromatiques

Le système permet aussi d'envisager des cyclisations réputées plus difficiles. L'addition d'un radical sur un système aromatique permet la construction de structures variées (formation de cycles à 5, 6 ou 7 chaînons) comme les indolines,³⁴ les tétralones³⁵ ou les benzazépinones³⁶ dont les structures seraient difficilement accessibles à l'aide d'autres méthodes radicalaires (Schéma I.25).

³⁴ Ly, T. M. ; Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.

³⁵ Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759.

³⁶ Kaoudi, T. ; Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 731.

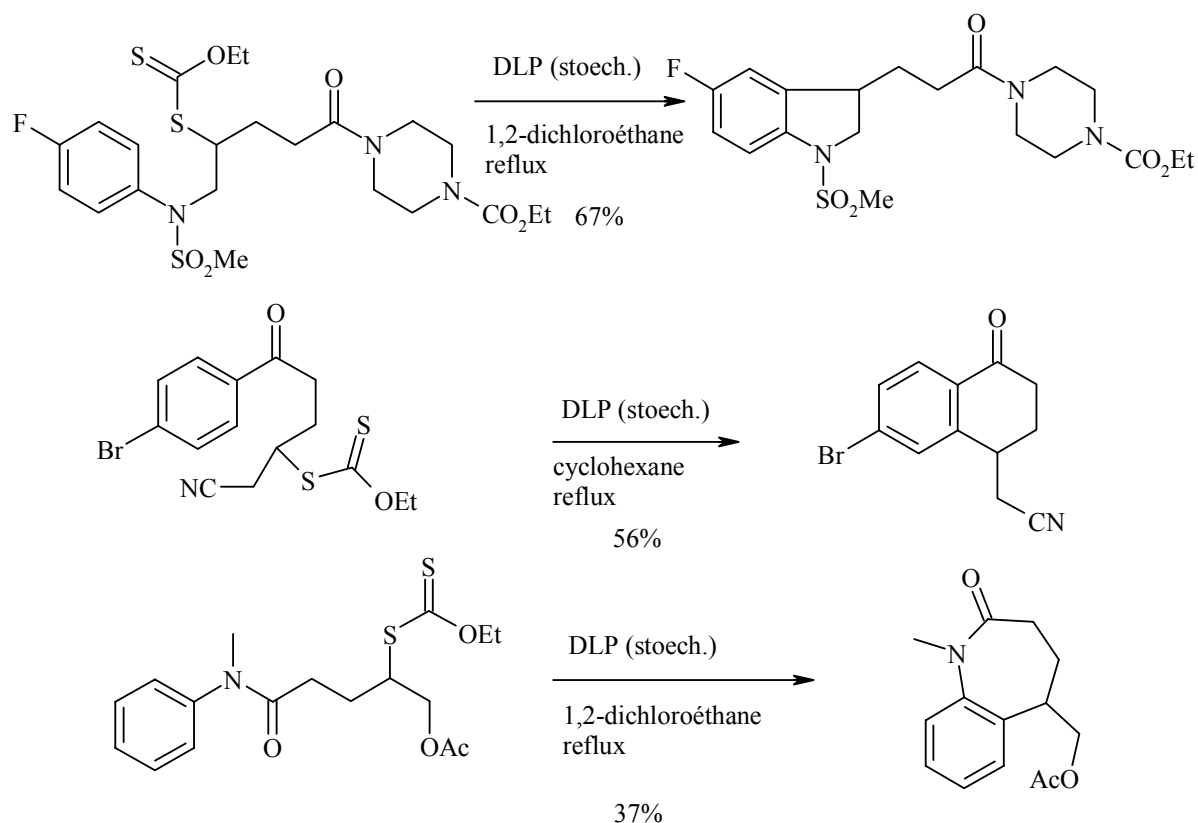


Schéma I-25 : Cyclisations sur des noyaux aromatiques

Ces cyclisations nécessitent au minimum une quantité stoechiométrique d'initiateur. En fait, la réaction s'effectue dans ce cas sans transfert de groupe xanthate, et après addition du radical sur le noyau aromatique le système effectue grâce à l'excès d'initiateur une réaromatisation.

5. Allylations et vinylations

Une autre application, basée sur une combinaison de réactions d'addition et de fragmentation, permet l'échange de la fonction xanthate d'une molécule avec un groupement allyle³⁷ ou vinyle³⁸ d'une allyl- ou vinylsulfone (Schéma I.26).

³⁷ Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2864.

³⁸ Bertrand, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1943.

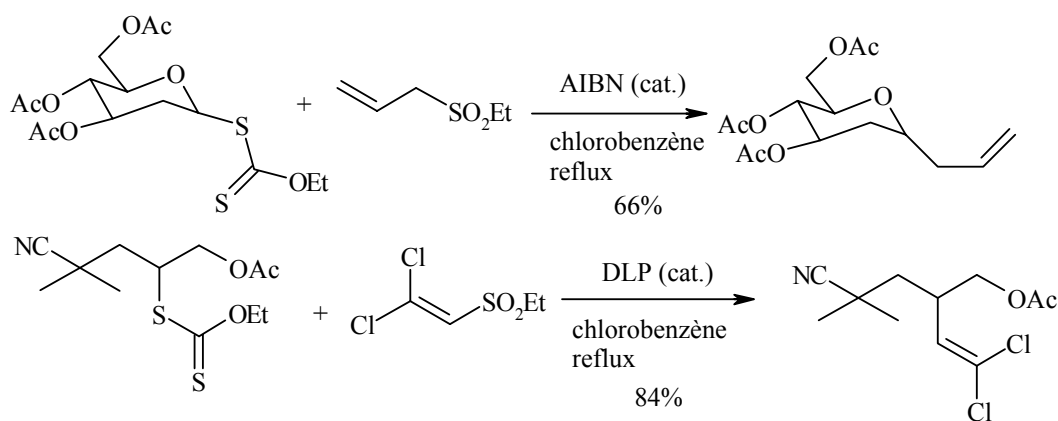


Schéma I-26: Exemples de vinylation et d'allylation

Ces réactions, particulièrement intéressantes en synthèse totale, s'effectuent par propagation indirecte de la chaîne radicalaire et par conséquent sans transfert du groupe xanthate sur le produit final.

6. Autres transformations du groupe xanthate

Le fait de récupérer une fonction xanthate en fin de réaction peut être un avantage mais peut aussi poser des problèmes : comment se débarrasser ou encore utiliser cette fonction soufrée ? La recherche au laboratoire s'est efforcée depuis quelques années de mettre au point des méthodes efficaces pour utiliser ou réduire cette fonction.

a. Par voie ionique

L'addition d'un xanthate en α d'une cétone sur le pivalate de vinyle fournit un thioacétal à la réactivité proche d'un acétal. Graciela Sanchez a montré que le traitement d'un tel composé par une amine dans des conditions acides pouvait mener à la formation du pyrrole correspondant avec d'excellents rendements³⁹ (Schéma I.27). Le traitement d'un xanthate par l'éthylène diamine libère la fonction thiol. Cette réaction a trouvé de nombreuses applications à partir des 1,4-céto xanthates. En effet, en milieu acide, une cyclisation a lieu pour former un dihydrothiophène. La transformation de celui-ci en sulfone, puis l'extrusion de SO₂ après isomérisation, permet la synthèse de diènes fonctionnalisés.⁴⁰

³⁹ Sanchez-Jimenez, G., *Thèse de Doctorat* **2004**, Ecole Polytechnique.

⁴⁰ Lusinchi, M. ; Stanbury, T. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 1532.

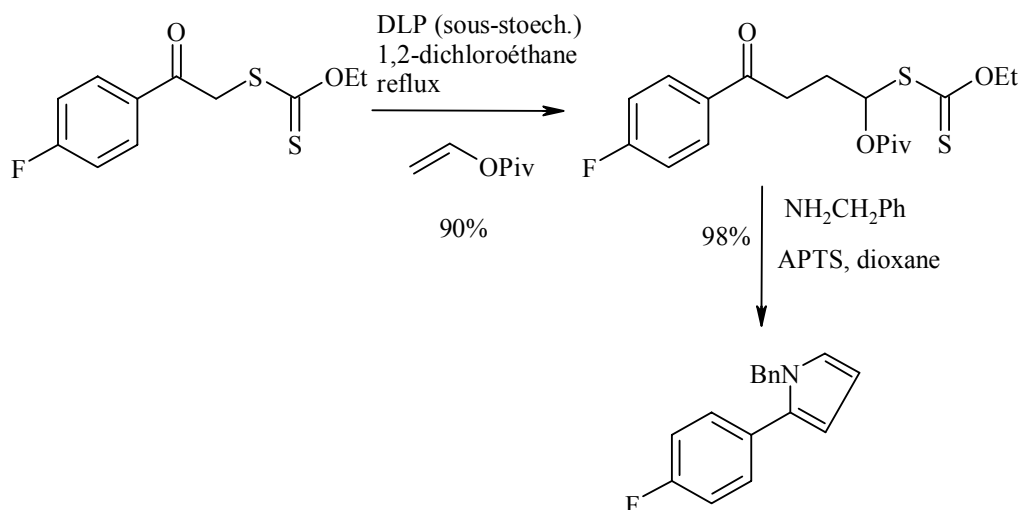


Schéma I-27 : Formation d'un thiacétal

De même, la transformation du thiol en sulfoxyde et le réarrangement de celui-ci dans les conditions de Pummerer ouvrent l'accès à des dihydrofuranes (*schéma I.28*).⁴¹

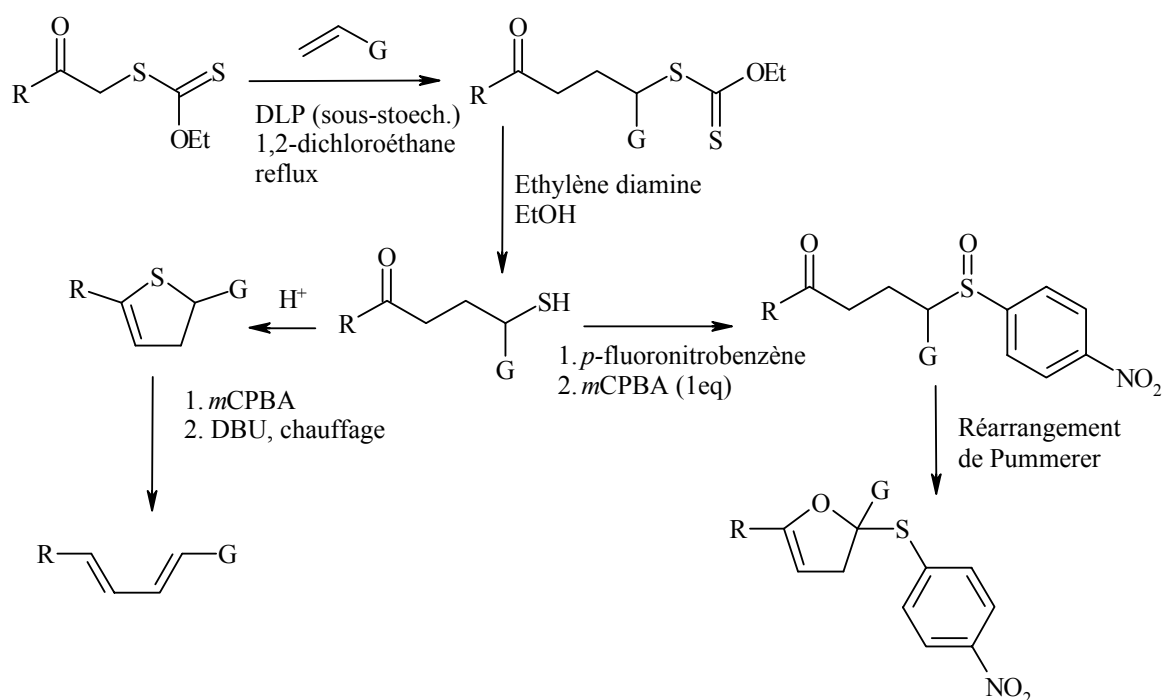


Schéma I-28 : Libération du thiol

b. Par voie radicalaire

Les xanthates obtenus après addition ou cyclisation radicalaire sont à nouveau de bons précurseurs de radicaux.

⁴¹ Boutillier, P. , *Thèse de Doctorat 2001*, Ecole Polytechnique.

La réduction d'un xanthate sans utilisation d'hydrures métalliques est réalisable dans un solvant donneur d'hydrogène comme l'isopropanol. Elle permet d'obtenir le produit réduit correspondant après addition d'une quantité stoechiométrique de peroxyde (Schéma I.29).⁴²

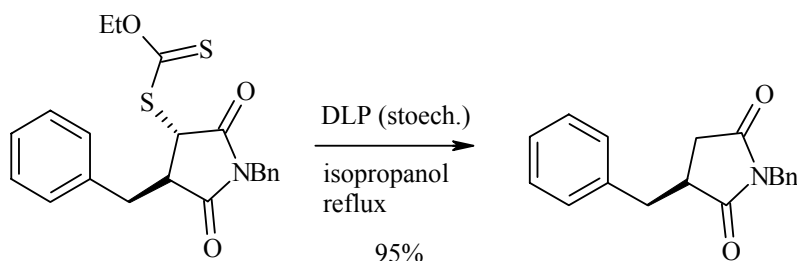


Schéma I-29 : Réduction de xanthates sans utilisation d'hydrure

Alternativement, la fonction xanthate peut être remplacée par un atome de brome⁴³ par traitement avec du 2-bromobutyrate d'éthyle (Schéma I.30).

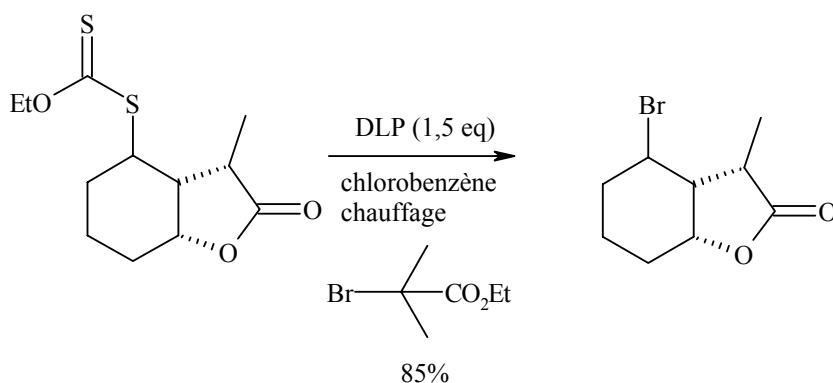


Schéma I-30 : Déplacement de la fonction xanthate par un atome de brome

E. Conclusion

La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe est une méthode très efficace pour former de manière intramoléculaire ou intermoléculaire des liaisons carbone-carbone. Les quelques exemples présentés dans les paragraphes précédents illustrent son immense potentiel synthétique.

Les résultats de nouvelles études ayant trait à cette chimie seront rapportés dans les chapitres suivants et permettront ainsi de mieux apprécier le comportement singulier des xanthates et les possibilités synthétiques que ces derniers offrent en chimie radicalaire.

⁴² Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.

⁴³ Barbier, F. ; Pautrat, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 5, 811.

Du fait de sa tolérance vis-à-vis d'un grand nombre de fonctionnalités et de la variabilité structurelle possible au niveau du xanthate et de l'oléfine, la chimie radicalaire des xanthates s'avère être une méthode de choix pour l'introduction de groupements pouvant apporter une activité potentielle aux molécules. Le **chapitre 2** permettra d'évaluer le potentiel synthétique de la méthode d'un point de vue pharmacochimique à travers des travaux réalisés en collaboration avec Rhodia Chimie Fine et concernant l'introduction par voie radicalaire de synthons fluorés. D'autre part, cette méthodologie permet de développer des caractéristiques fonctionnelles inhabituelles comme l'inversion de polarité des aldéhydes (**chapitre 3**). Elle permet aussi d'accéder à des hétérocycles variés *via* la formation de radicaux aryles (**chapitre 4**).

II.La chimie du Fluor

Introduction

A. Importance du Fluor

1. Introduction

Le fluor (du latin *fluere* signifiant flux ou fondant) a été décrit par Georgius Agricola en 1529 sous sa forme fluorure comme une substance utilisée pour promouvoir la fusion des métaux ou des minéraux. En 1670, Schwandhard remarqua que le verre était attaqué lorsqu'il était exposé à de la fluorite traitée à l'acide. Karl Scheele ainsi que d'autres chercheurs plus tardifs tel que Humphry Davy, Gay-Lussac, Antoine Lavoisier, et le baron Louis Jacques Thénard firent tous des expériences avec de l'acide fluorhydrique (certaines se terminèrent en tragédie...). Cet élément ne put être isolé pendant de nombreuses années, car, à peine séparé, il attaque immédiatement les restes de son composé. Ce n'est qu'en 1886 qu'Henri Moissan, après 74 ans d'efforts continus, obtint du fluor pur.

La chimie du fluor a joué un rôle important dans différents domaines de la technologie, notamment avec le développement des fréons pour les systèmes de réfrigération dans les années 1930. La première production commerciale eut lieu lors de la fabrication de la bombe atomique, dans le cadre du projet Manhattan lors de la Seconde Guerre Mondiale, où l'hexafluorure d'uranium était utilisé dans les applications liées à l'énergie nucléaire. Cette chimie particulière a permis aussi le développement de nouveaux produits dans le domaine des polymères, de l'industrie pharmaceutique, de l'agrochimie.⁴⁴

Les études des relations structure-activité de composés fluorés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie du fluor qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle.

La nature singulière de l'atome de fluor, combinée à des propriétés physicochimiques uniques,⁴⁵ est responsable de l'importance de ce domaine :

- Le fluor est de loin l'élément le plus électronégatif de la table périodique.

⁴⁴ (a) Filler, R. ; Kobayashi, Y. ; Yagulpolskii, Y. L. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Elsevier: Amsterdam, **1993**. (b) Kukhar, V. P. ; Soloshonok, V. A. *Fluorine Containing Amino Acids* ; Wiley: Chichester, **1994**. (c) Ojima, I. ; McCarthy, J. R. ; Welch, J. T. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*; American Chemical Society: Washington, DC, **1996**. (d) Banks, R. E. ; Smart, B. E. ; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*; Plenum Press: New York, **1994**. (e) Hudlicky, M. ; Pavlath, A. E. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II. A Critical Review*; ACS Monograph 187; American Chemical Society: Washington, DC, **1995**.

⁴⁵ Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.

- Le fluor est le substituant le plus petit (après l'hydrogène et les isotopes de l'hydrogène).

- F₂ n'est pas seulement l'halogène le plus actif, mais aussi l'élément le plus réactif de la table périodique s'il est combiné avec les autres éléments, sauf les gaz nobles He, Ne et Ar. Cette réactivité de F₂ peut être attribuée à la combinaison de la faible liaison F-F (38 kcal ou 159 kJ/mol) et des liaisons fortes entre le fluor et la plupart des autres atomes. La simple présence de fluor dans un composé organique rendent les liaisons avec les atomes liés au fluor plus fortes (i.e. l'énergie de liaison de CH₃-CH₃ est de 88,8 kcal, celle de CH₃-CF₃ de 101,2 et celle de CF₃-CF₃ est de 98,7).

Malgré la liaison forte qui existe entre le carbone et le fluor, la nature a généralement rencontré des difficultés pour incorporer le fluor dans les molécules, peut-être du fait de la très forte énergie de solvation de l'ion fluorure dans l'eau. La liste de produits naturels connus à l'heure actuelle est courte et est présentée dans la *figure II.1* :

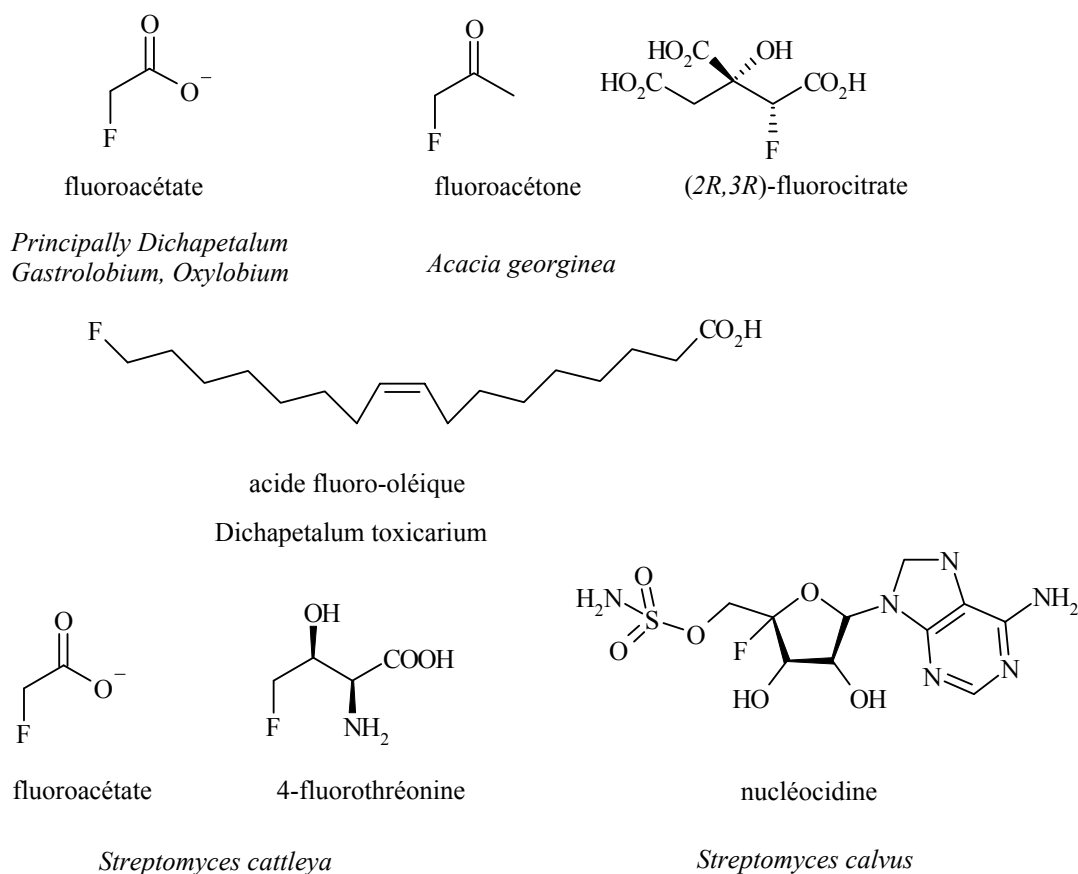


Figure II-1 : Composés fluorés naturels

Avec aussi peu de composés naturels contenant du fluor (et aucun contenant plus d'un atome de fluor), le domaine de la chimie du fluor est donc très convoité par les

scientifiques et l'intérêt des chimistes pour les composés organofluorés n'a cessé de croître depuis une cinquantaine d'années.⁴⁶

2. Le fluor en agrochimie

En agrochimie, le fluor joue un rôle important, notamment dans le domaine des pesticides.⁴⁷ Actuellement, 17% de ces pesticides contiennent des groupements fluorés et ce pourcentage ne cesse d'augmenter. Des exemples sont présentés dans la *figure II.2*.

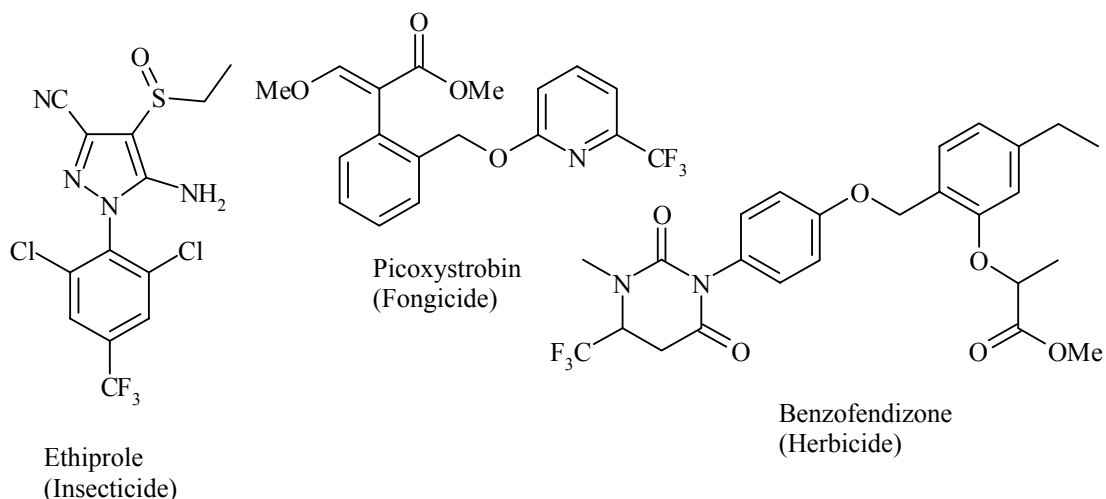


Figure II-2 : Composés organofluorés en agrochimie

3. Le fluor en pharmacie

Dans le domaine pharmacochimique, l'introduction d'atomes de fluor sur une molécule biologiquement active a souvent tendance à modifier ses propriétés physicochimiques (surtout en terme de lipophilicité et de solubilité) et son profil pharmacologique.

L'intérêt pour la chimie du fluor dans le domaine pharmacologique a débuté grâce aux travaux de Fried, en 1954, qui démontra l'importance de substituants fluorés dans l'efficacité de certains médicaments (*Figure II.3*) :

⁴⁶ (a) Wilkinson, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 505. (b) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1320. (c) Dolbier, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 157.

⁴⁷ Maienfisch, P. ; Hall, R. G. *Chimia*, **2004**, 58, 93.

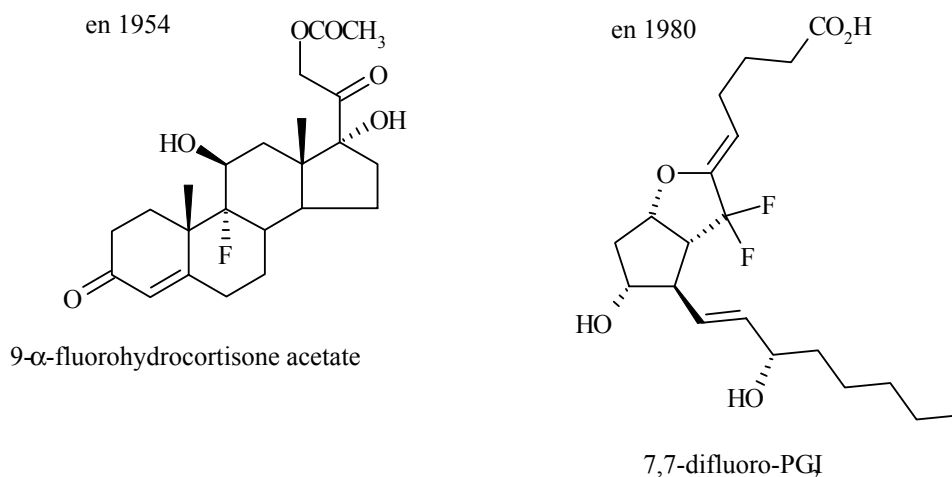


Figure II-3 : Les travaux pionniers de Fried

Actuellement, 128 composés fluorés sont sur le marché aux USA, incluant 9 nouveaux médicaments sur 31 en 2002, selon le World Drug Index.⁴⁸ Les deux exemples les plus importants sont ceux présentés dans la *figure II.4* :

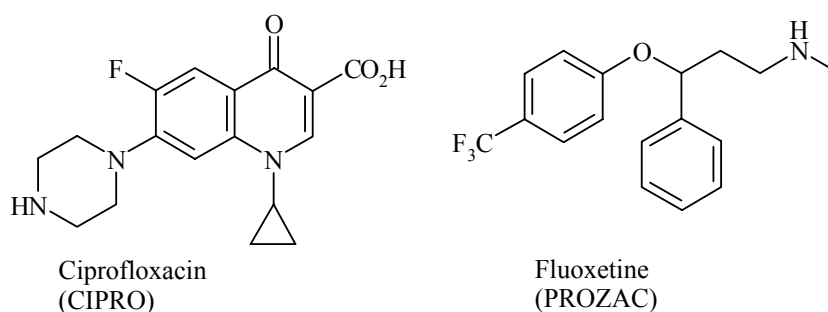


Figure II-4 : Composés organofluorés biologiquement actifs

Ainsi, la présence de groupements fluorés joue un rôle important en chimie médicinale, aussi bien dans le développement de nouveaux anti-cancéreux, d'agents anti-viraux, anti-inflammatoires, mais aussi de nouveaux contraceptifs, ou médicaments touchant au système nerveux central.⁴⁹

Même si de nombreux efforts ont déjà été consentis pour développer des accès synthétiques aux différentes classes de composés organofluorés, le nombre de méthodes actuellement disponibles reste cependant limité.⁵⁰ La recherche de nouvelles stratégies

⁴⁸ Böhm, H.-J. ; Banner, D. ; Bendels, S. ; Kansy, M. ; Kuhn, B. ; Müller, K. ; Obst-Sander, U. ; Stahl, M. *Chem. Biol. Chem.* **2004**, 5, 570.

⁴⁹ Ismail, F. M. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 27.

⁵⁰ (a) Resnati, G. ; Soloshonok, V. A. *Fluoroorganic Chemistry: Synthetic Challenges and Biomedical Rewards*; Tetrahedron Symposium-in-Print n°58 *Tetrahedron* **1996**, 52, 1. (b) Percy, J. M. *Topics in Current Chemistry – Organofluorine Chemistry: Techniques and Synthons* Springer: Berlin, **1997**, Volume 193.

permettant de préparer de manière simple et efficace ces molécules et tout particulièrement celles contenant le fragment trifluorométhyle⁵¹ demeure par conséquent un challenge en chimie organique de synthèse.

B. Introduction de groupements trifluorométhyles

L'introduction d'un groupement trifluorométhyle dans une molécule implique de nombreux changements, notamment au niveau de la polarité, de la stabilité thermique et métabolique, et de la lipophilicité (qui augmente en présence de CF₃). L'introduction directe d'un groupement CF₃ dans une molécule peut être actuellement réalisée de différentes façons :

- L'approche électrophile *via* le cation CF₃⁺ a été largement étudiée par Umemoto⁵² et Shreeve.⁵³
- L'approche nucléophile (utilisant l'anion instable CF₃⁻) est intéressante puisqu'elle paraît adaptée à des réactions stéréosélectives.
- La façon la plus populaire est l'approche linéaire, par étapes, et demande une route spécifique pour chaque molécule cible.
- L'approche radicalaire qui utilise le radical électrophile CF₃[•] propose un large choix de synthèses de composés trifluorométhyles.

1. Approche électrophile

Plusieurs réactions ont été développées où le groupe CF₃ est introduit *via* un réactif électrophile dans la molécule organique. L'équipe de Umemoto a préparé les sels de (trifluorométhyl)dibenzothiophénium et de (trifluorométhyl)dibenzosélenophénium et a réalisé l'addition de ces électrophiles sur des nucléophiles variés⁵⁴ allant de l'énolate de sodium de β-dicarbonyls, du phénylacétyle, d'éthers de silyl énoles jusqu'aux énamines, aniline et thiolates (*Schéma II.1*) :

⁵¹ McClinton, M. A. ; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6555.

⁵² (a) Umemoto, T. ; Kuriu, Y. ; Shuyama, H. ; Miyano, O. *J. Fluorine Chem.* **1982**, 23, 695. (b) Umemoto, T. ; Kuriu, Y. ; Nakayama, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1169. (c) Umemoto, T. ; Kuriu, Y. ; Nakayama, S. I. ; Miyano, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1471. (d) Umemoto, T. ; Kuriu, Y. ; Nakayama, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4101. (e) Umemoto, T. ; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156. (f) Umemoto, T. ; Ishihara, S. ; Adachi, K. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 77.

⁵³ Yang, J. J. ; Kirchmeier, R. L. ; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656.

⁵⁴ Umemoto, T. ; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579.

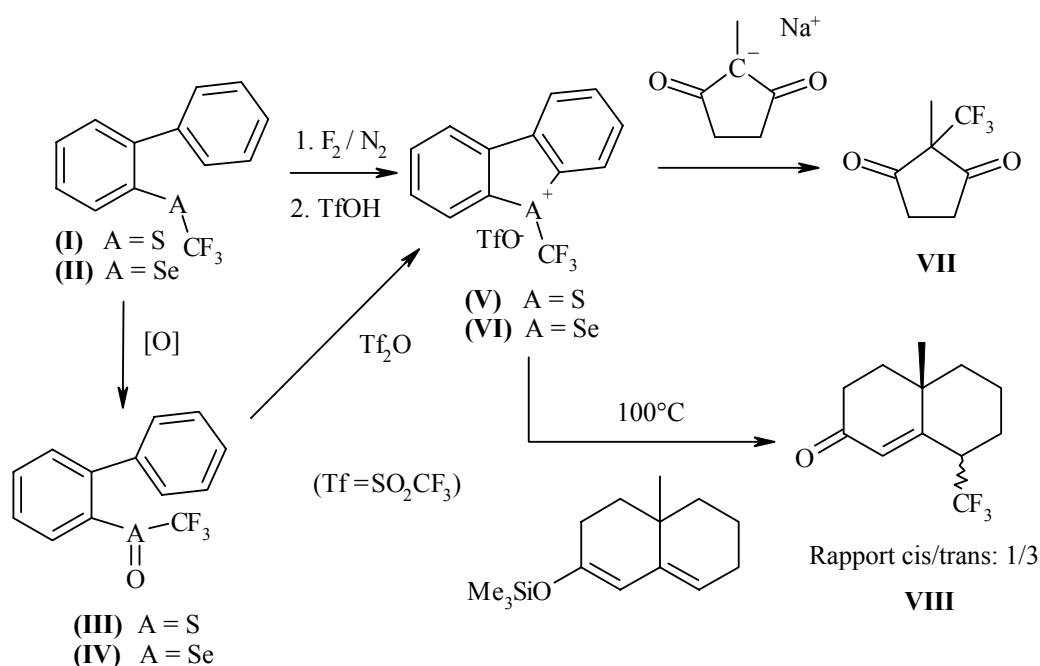


Schéma II-1 : Réactif trifluorométhyle électrophile de Umemoto

Les triflates **V** et **VI** réagissent avec des composés nucléophiles dans le diméthylformamide pour donner les produits trifluorométhylés correspondants. Les composés **VII** et **VIII** sont obtenus avec respectivement 83 et 69% de rendement.

La synthèse du sel de (trifluorométhyl)dibenzothiophénium **V** a été réalisée à partir du sulfure **I** (le sulfure **I** a été obtenu par réaction du sel de sodium du 2-mercaptobiphényle avec le bromure de trifluorométhyle dans le DMF, à 0°C, sous irradiation avec une lampe haute pression de mercure. Le rendement d'obtention du sulfure **I** est de 88%). Après oxydation du sulfure **I** (avec le peracide, le rendement est de 98%), le composé **III** est traité avec une quantité stoechiométrique d'anhydride triflique dans le 1,1,2-trichlorotrifluoroéthane pour obtenir le produit **V** avec un rendement de 75%.

Le triflate **V** peut également être synthétisé par traitement du composé **I** avec F₂ dilué dans l'azote (F₂/N₂ = 1/9), dans le trichlorofluorométhane, suivi d'un traitement avec de l'acide triflique. Le rendement global de la réaction est de 57%.

De la même façon, la synthèse du sel de (trifluorométhyl)dibenzosélenophénium **VI** a été réalisée à partir de l'analogue sélénié **II** grâce aux mêmes conditions. Le composé **II** a été préparé par réduction du 2-sélenocyanatobiphényle avec le borohydrure de sodium dans le DMF, suivi d'un traitement avec l'iodure de trifluorométhyle (rendement global de 67%). Les produits **III** et **VI** sont obtenus avec respectivement 96% et 94% de rendement.

La trifluorométhylation régio-, diastéreo-, et énantiosélective peut être réalisée en additionnant des acides de Lewis organoborés sur des énolates avec un des réactifs de

Umemoto.⁵⁵ Cette réaction peut être effectuée à basse température avec de meilleurs rendements.

Les triflates **V** et **VI** sont stables, sous forme de cristaux non hygroscopiques. Cependant, les rendements de trifluorométhylation varient suivant le substrat électrophile utilisé et la réaction nécessite souvent des conditions de température spécifiques à chaque substrat.

Les réactifs d'Umemoto et de Shreeve sont, de plus, des réactifs coûteux et ne sont pas facilement disponibles.

2. Approche nucléophile

L'addition d'un simple groupe alkyle sur un groupe carbonyle *via* un réactif organométallique ne convient pas pour l'introduction du groupe trifluorométhyle. L'introduction directe d'un halogénure de trifluorométhyle sur un carbonyle en présence d'un métal est très difficile et nécessite souvent la présence de métaux complexes. C'est Ruppert⁵⁶ qui proposa la première synthèse du trifluorométhyltriméthylsilane (TFMTMS) : l'intermédiaire réactif, formé par l'ajout au tri-diéthylaminophosphane de bromotrifluorométhane, réagit avec le chlorotriméthylsilane par substitution nucléophile pour former le TFMTMS désiré avec un rendement de 95%. L'utilisation du TFMTMS en tant que source nucléophile a été étudiée par Olah et Prakash (*Schéma II.2*).⁵⁷ L'addition du TFMTMS et d'une quantité catalytique de fluorure de tétrabutylammonium sur une fonction carbonyle permet l'introduction du groupe CF₃.

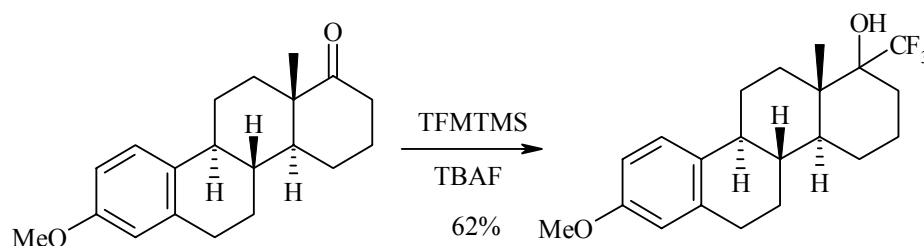


Schéma II-2 : Utilisation du réactif de Ruppert

Stahly et Bell⁵⁸ ont publié des résultats similaires avec le trifluorométhyltriéthylsilane et le trifluorométhyltributylsilane, utilisant une grande variété

⁵⁵ Umemoto, T. ; Adachi, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 63, 5692.

⁵⁶ Ruppert, I. ; Schlich, K. ; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195.

⁵⁷ (a) Prakash, G. K. S. ; Krishnamurti, R. ; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393. (b) Krishnamurti, R. ; Bellew, D. R. ; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984.

⁵⁸ Stahly, G. P. ; Bell, D. R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2873.

de bases et de sources fluorées permettant par exemple l'addition du groupe CF_3 sur un des deux groupes carbonyles de quinones. Sauvêtre⁵⁹ a rapporté une observation identique avec des composés fluorotrialkylsilyles et du fluorure de tétrabutylammonium. L'équipe de Prakash⁶⁰ a également développé une procédure permettant la préparation d'amides trifluorométhylées à partir de cétones où le trifluorométhyléther silylé peut effectuer une réaction de Ritter en présence d'acétonitrile dans un milieu acide. Plusieurs autres exemples ont été décrits dans la littérature concernant l'addition du groupe CF_3 sur les cétones et lactones utilisant le TFMTMS.⁶¹ Terashima⁶² a utilisé cette méthode pour la synthèse d'un analogue trifluorométhylé de l'Huperzine A. Baldwin et Schofield,⁶³ quant à eux, ont utilisé des oxazolidin-5-ones et du TFMTMS en présence d'un catalyseur de fluorure de césium pour la synthèse de composés trifluorométhylés servant de précurseurs à des dérivés d'acides aminés (Schéma II.3).

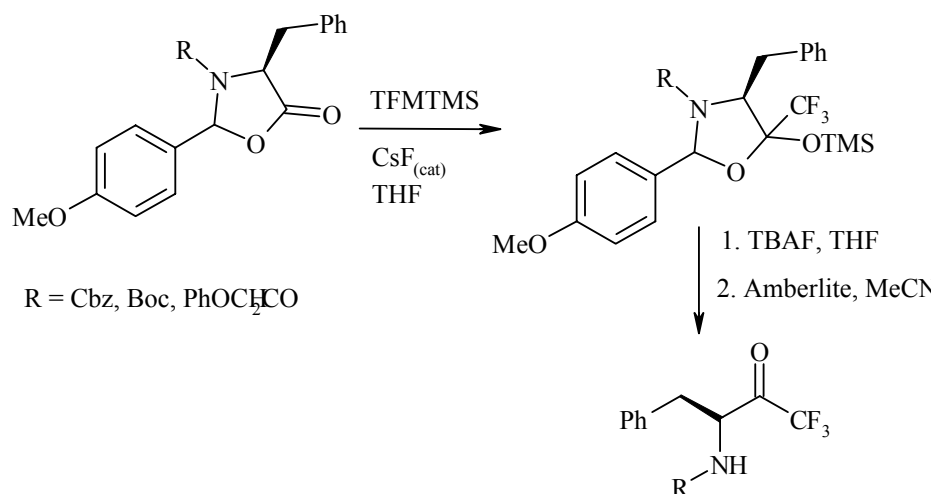


Schéma II-3 : Synthèse de dérivés trifluorométhylcétones d'acides aminés

⁵⁹ Dubuffet, T. ; Sauvêtre, R. ; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5923.

⁶⁰ Tongco, E. C. ; Prakash, G. K. S. Olah, G. A. *Synlett* **1997**, 1193.

⁶¹ (a) Hagiwara, T. ; Mochizuki, H. ; Fuchikami, T. *Synlett* **1997**, 587. (b) Becker, D. P. ; Flynn, D. L. *Synlett* **1996**, 57. (c) Wang, Z. Q. ; Ruan, B. F. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 1. (d) Abouabdellah, A. ; Begue, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Gantier, J.-C. ; Nga, T. T. T. ; Thac, T. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2717.

⁶² (a) Kaneko, S. ; Nakajima, N. ; Shikano, M. ; Katoh, T. ; Terashima, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1927. (b) Kaneko, S. ; Nakajima, N. ; Shikano, M. ; Katoh, T. ; Terashima, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5485.

⁶³ (a) Walter, M. W. ; Adlington, R. M. ; Baldwin, J. E. ; Chuan, J. ; Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7761. (b) Walter, M. W. ; Adlington, R. M. ; Baldwin, J. E. ; Schofield, C. J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7275. (c) Walter, M. W. ; Adlington, R. M. ; Baldwin, J. E. ; Schofield, C. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5179.

L'utilisation du TFMTMS a aussi été importante dans la synthèse de sucres trifluorométhylés.⁶⁴ Une publication récente décrit la synthèse du 3-désoxy-3-trifluorométhyl-D-ribose à partir d'un dérivé du α -D-glucofuranose (Schéma II.4).⁶⁵ La désoxygénation exige la réduction du méthyloxalate dérivé de l'alcool secondaire et mène à un mélange de dérivés D-ribo et D-xylo.

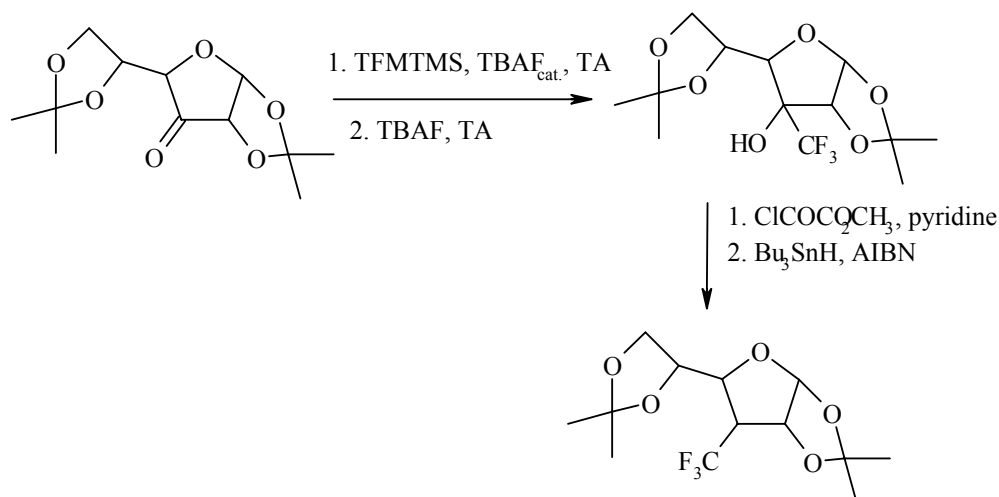


Schéma II-4 : Synthèse du 3-désoxy-3-trifluorométhyl-D-ribose

Une autre méthode classique⁶⁶ d'introduction du groupement CF_3 consiste en l'utilisation d'un agent sulfurofluoré permettant de transformer une fonction acide en un groupe trifluorométhylé. Un exemple de cette méthode est illustré dans le schéma II.5.

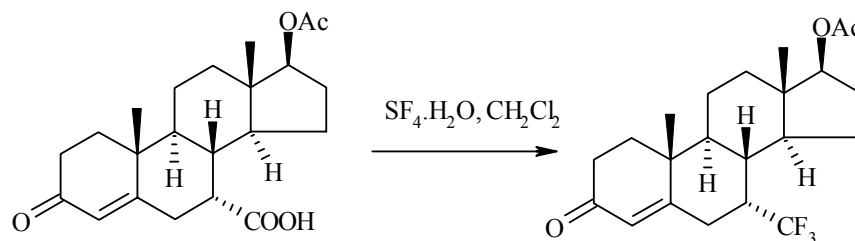


Schéma II-5 : Introduction du groupement trifluorométhyl *via* un réactif sulfurofluoré

La réaction consiste à traiter la solution de stéroïde initial dans le dichlorométhane avec du tétrafluorure de soufre et de l'eau (formation de l'acide fluorhydrique). Les

⁶⁴ (a) Bansal, R. C. ; Dean, B. ; Hakomori, S.-I. ; Toyokuni, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 796. (b) Munier, P. ; Picq, D. ; Anker, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8241. (c) Lavaire, S. ; Plantier-Royon, R. ; Portella, C. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 213. (d) Munier, P. ; Krusinski, A. ; Picq, D. ; Anker, D. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1229. (e) Kozikowski, A. P. ; Ognyanov, V. I. ; Fauq, A. H. ; Wilcox, R. A. ; Nahorski, S. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 599.

⁶⁵ Lavaire, S. ; Plantier-Royon, R. ; Portella, C. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 361.

⁶⁶ (a) Wang, C.-L. *J. Org. Reacts.* **1985**, 34, 319. (b) Feldhoff, R. ; Haas, A. ; Lieb, M. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 49, 225. (c) Rasmusson, G. H. ; Chen, A. ; Arth, G. E. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3670.

conditions de réaction sont cependant difficiles, notamment par l'utilisation du tétrafluorure de soufre (produit sous forme gazeux).

Ainsi, l'approche nucléophile est intéressante car elle est adaptée à des réactions stéréosélectives ; cependant, les conditions de réactions sont souvent particulières pour chaque substrat, voire difficiles. De plus, la synthèse du réactif de Ruppert nécessite l'utilisation du bromotrifluorométhane, produit particulièrement nocif pour la couche d'ozone.

3. Approche linéaire

La conversion d'un simple composé trifluorométhylé acyclique en un composé cyclique est une stratégie utile dans la préparation de cycles saturés trifluorométhylés et est souvent utilisée pour la synthèse de molécules plus complexes que celles abordées auparavant.

a. Utilisation des oléfines trifluorométhylées

La plupart de ces oléfines trifluorométhylées possèdent un second groupe électroattracteur lié à la double liaison. Généralement, ces oléfines subissent une réaction de Diels-Alder, de cycloaddition 1,3-dipolaire, ou une addition de Michael pour construire le cycle trifluorométhyle substitué.

• A partir d'oléfines α,α -disubstituées

Le 3,3,3-trifluoropropène et ses dérivés sont souvent utilisés ; l'ajout d'un substituant électroattracteur sur le trifluoropropène lui confère une plus grande réactivité vis-à-vis des donneurs de Michael (diminution de l'énergie de la LUMO⁶⁷ du 3,3,3-trifluoropropène). Plusieurs exemples d'addition ont été réalisés.⁶⁸ L'équipe de O'Hagan⁶⁹ propose la synthèse de 2-trifluorométhyl- γ -butyrolactones substituées en position 4 par une addition induite photochimiquement d'un alcool primaire ou secondaire sur un acide acrylique 2-trifluorométhylé en présence de benzophénone (*Schéma II.6*).

⁶⁷ Yamazaki, T. ; Hiraoka, S. ; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5100.

⁶⁸ (a) Fuchikami, T. ; Yamanouchi, A. ; Ojima, I. *Synthesis* **1984**, 766. (b) Fuchikami, T. ; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4099. (c) Fuchikami, T. ; Yamanouchi, A. *Chem. Lett.* **1984**, 1595. (d) Kubota, T. ; Aoyagi, K. ; Sando, H. ; Kawasumi, M. ; Tanaka, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1435.

⁶⁹ Reineke, N. ; Zaidi, N. A. ; Mitra, M. ; O'Hagan, D. ; Batsanov, A. S. ; Howard, J. A. K. ; Naumov, D. Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 147.

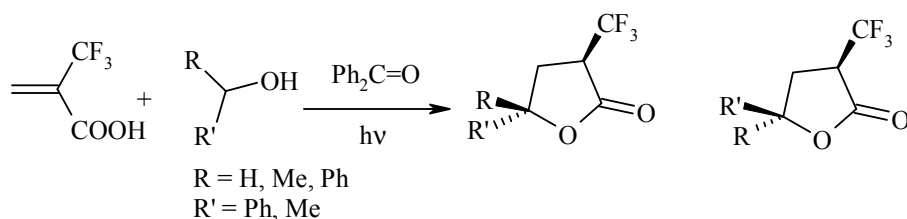


Schéma II-6 : Synthèse de 2-trifluorométhyl-γ-butyrolactones substituées en position 4

Les diastéréoisomères formés peuvent être séparés par chromatographie ; l'isomère majoritaire étant celui possédant une conformation *trans* entre le groupe trifluorométhyle et le plus gros substituant des groupes R et R'.

Kitazume a décrit l'addition de Michael d'énamine pipéridine sur l'α-trifluorométhylacrylate de benzyle (Schéma II.7).⁶⁷ L'adduit est alors transformé en lactone correspondante avec 53% de rendement.

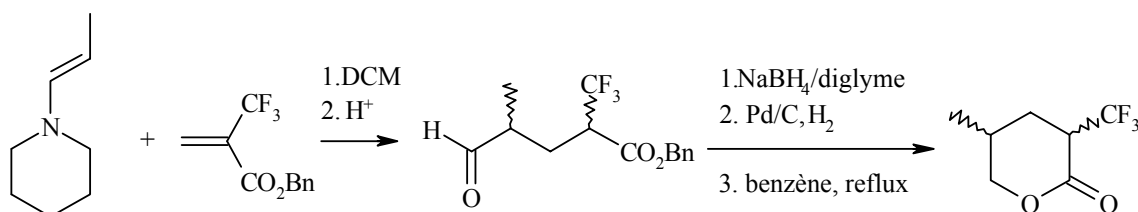


Schéma II-7 : Synthèse de lactone trifluorométhylée

Les oléfines trifluorométhylées ont fait l'objet de nombreux autres exemples rapportés dans la littérature ; notamment avec l'utilisation des réactions de Diels Alder et de cycloaddition 1,3-dipolaire pour former de nouveaux cycles trifluorométhylés.⁷⁰

•A partir d'oléfines α,β-disubstituées

Les réactions de Diels-Alder et de cycloaddition 1,3-dipolaire utilisant des oléfines trifluorométhylées α,β-disubstituées ont été très largement étudiées.⁷¹ Le schéma II.8 présente deux exemples permettant l'accès à des dérivés trifluorométhylés de la pyrrolidine

⁷⁰ (a) Suzuki, M. ; Okada, T. ; Taguchi, T. ; Hanzawa, Y. ; Iitaka, Y. *J. Fluorine Chem.* **1992**, 57, 239. (b) Hanzawa, Y. ; Suzuki, M. ; Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1718. (c) Hanzawa, Y. ; Ito, H. ; Kohara, N. ; Sasaki, H. ; Fukuda, H. ; Morikowa, T. ; Taguchi, T. ; Iitaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 33, 4143. (d) Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.-P. ; Lequeux, T. ; Ourévitich, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 59. (e) Redon, M. ; Janousek, Z. ; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6861.

⁷¹ (a) Bravo, P. ; Bruche, L. ; Mele, A. ; Zecchi, G. *J. Chem. Res.* **1991**, 81. (b) Antolini, L. ; Forni, A. ; Moretti, I. ; Prati, F. ; Laurent, E. ; Gestmann, D. *Tetrahedron, Asymmetry* **1996**, 7, 3309. (c) Begue, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Lequeux, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3279. (d) Fayn, J. ; Cambon, A. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 40, 63. (e) Leroy, J. ; Fischer, N. ; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1281. (f) Abele, H. ; Haas, A. ; Lieb, M. ; Zwingenberger, J. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 62, 25.

(cycloaddition) ou de bicycles (Diels-Alder) à partir du (E)-4,4,4-trifluorocrotonate d'éthyle :

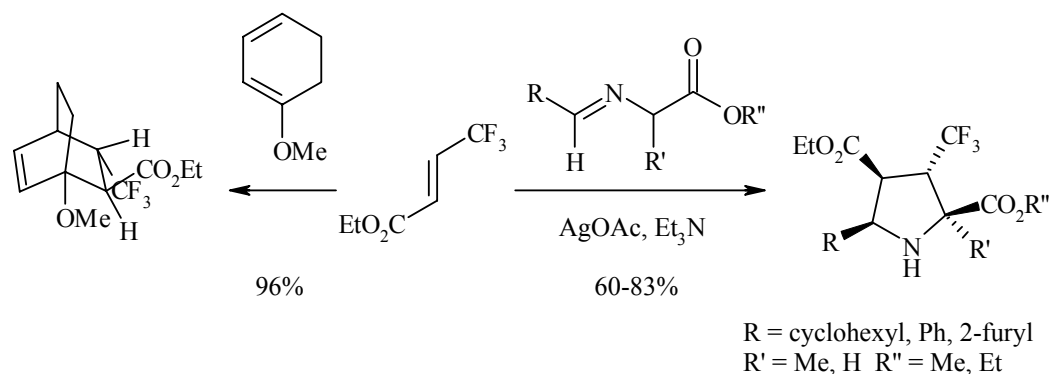


Schéma II-8 : Exemple de réaction de Diels-Alder et de cycloaddition

La mise en réaction du (E)-4,4,4-trifluorocrotonate d'éthyle avec le méthoxycyclohexadiène au reflux du benzène permet d'obtenir l'adduit de Diels-Alder correspondant, avec le groupement trifluorométhyle en position endo.⁷² De plus, la régio- et stéréospécificité de la cycloaddition du (E)-4,4,4-trifluorocrotonate d'éthyle avec des ylures de métalloazométhine donnent des dérivés 3-trifluorométhylpyrrolidines intéressants.⁷³

Plusieurs publications proposent également l'utilisation des additions de Michael pour les oléfines trifluorométhylées α,β -disubstituées.⁷⁴

D'autres réactions ont été également étudiées, avec la possibilité d'utiliser des oléfines tri- et tétra-substituées. Nous ne détaillerons pas davantage cette partie ; pour plus d'informations sur le sujet, il est possible de se reporter au rapport très complet rédigé par Peter Lin.⁷⁵

b. Utilisation du trifluoroacétaldéhyde

Le trifluoroacétaldéhyde est un composé très utile à la préparation de dérivés organofluorés. L'aldéhyde est commercialement disponible sous sa forme hémiacétal, plus pratique d'utilisation. Kitazume⁷⁶ suggère une réaction de type Réformatsky pour obtenir, à partir du trifluoroacétaldéhyde, un dérivé trifluorométhylé du méthylènebutyrolactone (*Schéma II.9*) :

⁷² Bateson, J. H. ; Smith, C. F. ; Wilkinson, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 651.

⁷³ Bonnet-Delpon, D. ; Chennoufi, A. ; Rock, M. H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 402.

⁷⁴ (a) Angert, H. ; Czerwonka, R. ; Reisig, H. U. *Liebigs Ann.* **1997**, 2215. (b) Soloshonok, V. A. ; Avilov, D. V. ; Kukhar, V. P. ; Van Meervelt, L. ; Mischenko, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4903.

⁷⁵ Lin, P. ; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3635.

⁷⁶ (a) Kitazume, T. *Synthesis* **1986**, 855. (b) Kitazume, T. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 35, 287.

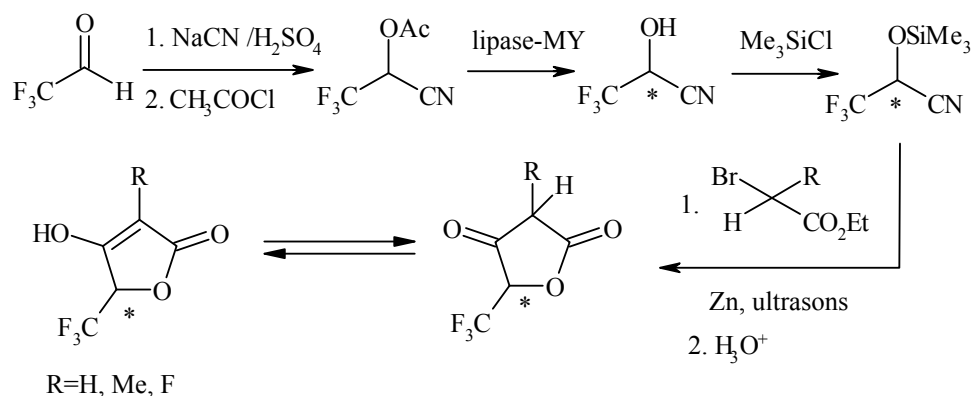


Schéma II-9 : Utilisation du trifluoroacétaldéhyde

L'addition de la *N*-méthylhydroxylamine sur le trifluoroacétaldéhyde conduit à une nitronne qui se révèle être un synthon très intéressant pour la préparation d'hétérocycles trifluorométhylés (Schéma II.10).

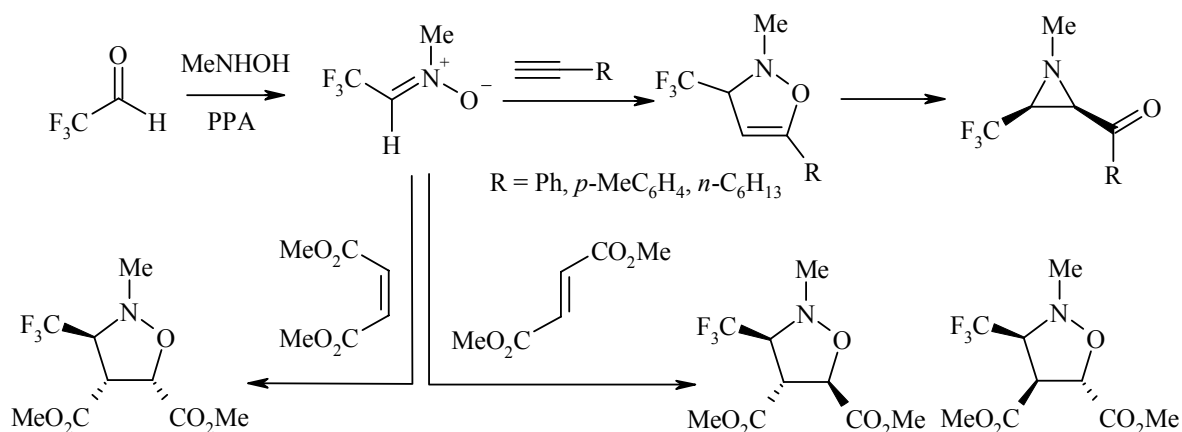


Schéma II-10 : Utilisation de C-trifluorométhyl N-méthyl nitronne

La nitronne soumise à différents alkynes dipolarophiles au reflux du benzène conduit à l'obtention de 3-trifluorométhyl-4-isoxazolidines, qui peuvent se réarranger sous forme de 2-trifluorométhylaziridines. La cycloaddition de la nitronne sur le fumarate de diméthyle *trans* conduit à la formation des isoxazolidines 3,4-*trans*- et 3,4-*cis*-substituées dans un rapport 1:1. Si le diméthyle fumarate est *cis*, la cycloaddition permet l'obtention de l'adduit 3,4-*trans*.⁷⁷

c. Utilisation de cétones trifluorométhylées

Une autre possibilité de synthèse de composés organofluorés peut être envisagée par l'utilisation de cétones avec un groupe trifluorométhyle directement lié à la fonction carbonyle. La cétone trifluorométhylée est plus électrophile que son homologue méthylé et

⁷⁷ Tanaka, K. ; Sugimoto, Y. ; Okafuji, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 381.

l'addition nucléophile est souvent employée. Ukerun⁷⁸ a décrit, par exemple, une synthèse de tétralones utilisant la trifluoroacétophénone comme produit de départ (Schéma II.11).

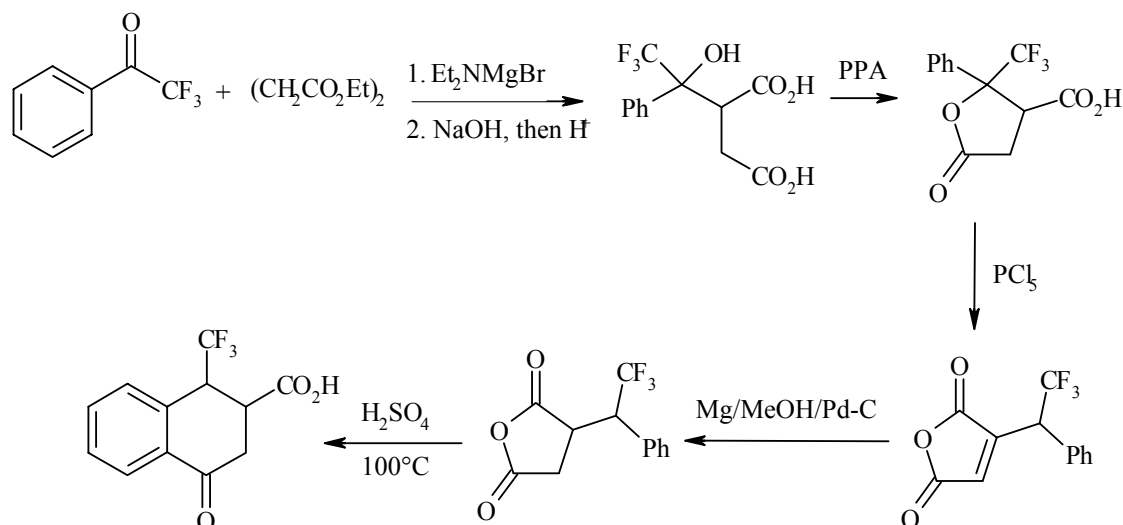


Schéma II-11 : Utilisation de la trifluoroacétophénone

La trifluoroacétophénone réagit sur le diéthylsuccinate pour donner l'acide 3-carboxy-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-4-phénylpentanoïque qui est alors converti en 3-carboxy-4-phényl-4-(trifluorométhyl)butanolide. En chauffant la butyrolactone avec du pentachlorure de phosphore, puis réduction de la double liaison suivi d'un traitement acide, la 3-carboxy-4-(trifluorométhyl)-tétralone est obtenue avec un bon rendement (72%).

Une autre réaction intéressante permet d'obtenir des oxazolidines trifluorométhylées, après condensation du 2-amino-2-phényl-éthanol sur la trifluoroacétophénone (Schéma II.12). La substitution stéréospécifique avec un réactif organolithien sur le carbone adjacent au groupement trifluorométhyle est réalisée avec rétention de configuration.⁷⁹

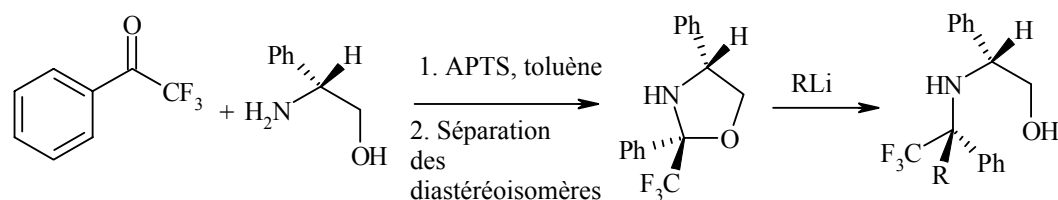


Schéma II-12 : Obtention de composés trifluorométhylés chiraux

⁷⁸ (a) Ukerun, S. O. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 929. (b) Ukerun, S. O. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 907.

⁷⁹ (a) Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1199. (b) Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.* **1998**, 119. (c) Ishii, A. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Synlett* **1998**, 1381.

D'autres utilisations de cétones trifluorométhylées sont répertoriées dans la littérature dont quelques exemples sont cités en références.⁸⁰

Il est également possible d'utiliser le 1,1,1-trifluoroacétate d'éthyle comme building-bloc trifluorométhylé. Taguchi⁸¹ a utilisé ce dernier pour réaliser la synthèse de cyclopentanes et cyclohexanes trifluorométhylés (*Schéma II.13*). La cyclisation radicalaire donne majoritairement le produit 5-*exo* (produit 6-*endo* minoritaire) avec un rendement de 77%.

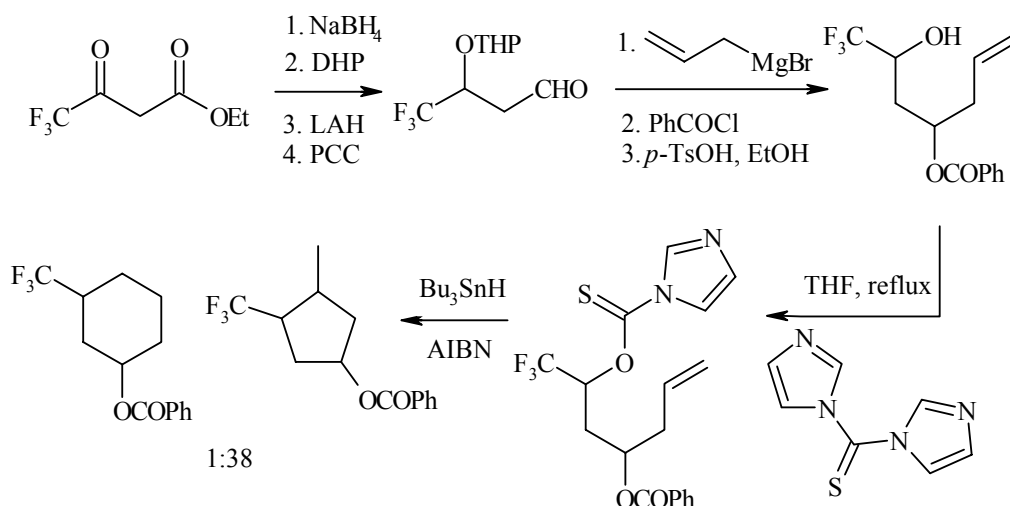


Schéma II-13 : Obtention de cycles à 5 et 6 trifluorométhylés

Enfin, on peut faire réagir l'acide trifluorométhylpyruvique et ses dérivés pour donner d'autres composés trifluorométhylés.⁸² L'équipe de Burger suggère la synthèse de 3-déoxypentoses substitués par un groupement trifluorométhyle (*Schéma II.14*).

L'addition du bromure d'allylmagnésium sur le 3,3,3-trifluoropyruvate de méthyle conduit au 2-hydroxy-2-trifluorométhyl-4-pentanoate de méthyle avec un rendement de 54%. La protection de l'alcool par un groupement benzoyle est plus difficile que l'analogue non fluoré, et la réaction nécessite des températures élevées. La dihydroxylation avec OsO₄ permet d'obtenir un mélange de γ -lactones (obtention de 2 diastéréoisomères dans un

⁸⁰ (a) Ohno, F. ; Kawashima, T. ; Okazaki, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1671. (b) Ramachandran, P. V. ; Gong, B. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 41. (c) Arnone, A. ; Biagini, G. ; Cardillo, R. ; Resnati, G. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Kornilov, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3903. (d) Bouillon, J.-P. ; Frisque-Hesbain, A.-M. ; Janousek, Z. ; Viehe, H. G. *Heterocycles* **1995**, 40, 661.

⁸¹ (a) Morikawa, T. ; Uejima, M. ; Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 63, 79. (b) Morikawa, T. ; Uejima, M. ; Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. *Chem. Lett.* **1989**, 623.

⁸² (a) Wucherpfenning, U. ; Logothetis, T. A. ; Eiliita, U. ; Burger, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 143. (b) Mustafä, M. E. ; Takaoka, A. ; Ishikawa, N. *J. Fluorine Chem.* **1986**, 30, 463. (c) Komarov, K. V. ; Chkanikov, N. D. ; Galakhov, M. V. ; Kolomietz, A. F. ; Fokin, A. V. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 47, 59.

rapport 1/1) avec un rendement de 63%. Une série de réactions ultérieures (réduction de la fonction carbonyle, déprotection du groupement benzoyle), permet de conduire aux 3-déoxypentoses désirés.

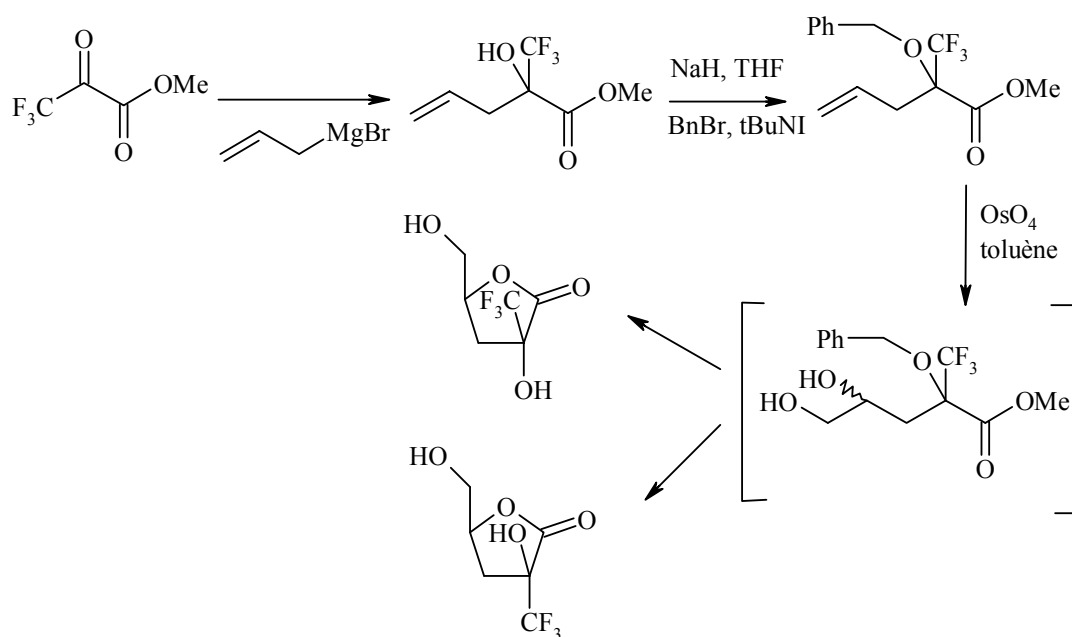


Schéma II-14 : Synthèse de dérivés 3-déoxypentoses trifluorométhylés

d. Utilisation de l'acide trifluoroacétique et de ses dérivés

En général, cette méthode demande une séquence multi-étapes pour incorporer le groupement C-CF₃ au système. Souvent, le trifluoroacétate d'éthyle est utilisé dans une condensation de Claisen, puis l'adduit obtenu est soumis à différentes modifications et permet par exemple l'obtention d'indolizidine (Schéma II.15).

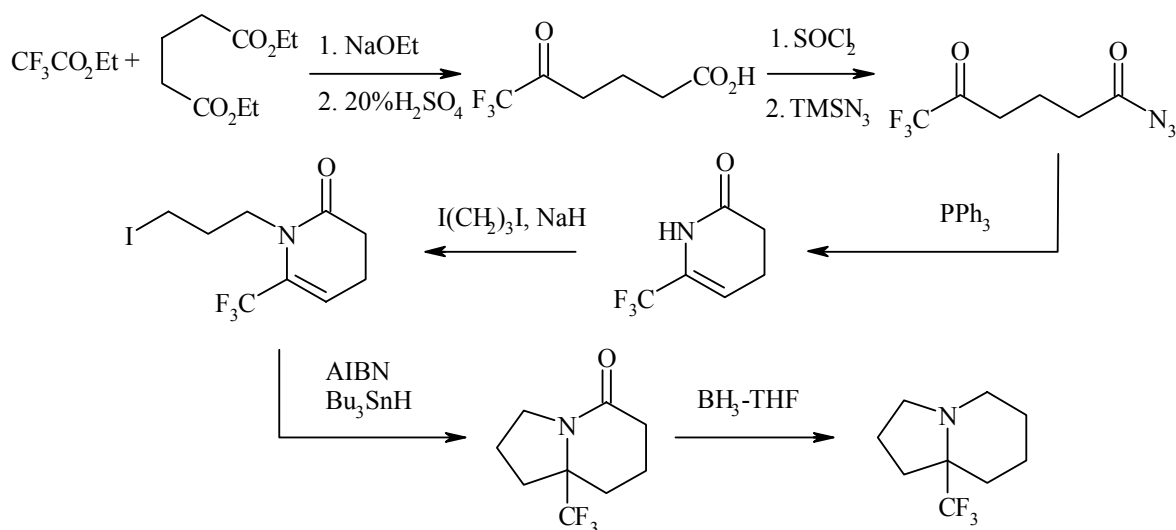


Schéma II-15 : Synthèse d'indolizidine trifluorométhylée

Dans ce cas, la condensation de Claisen est réalisée entre le trifluoroacétate d'éthyle et le glutarate de diéthyle. L'acide obtenu, converti en azidure d'acide, est soumis aux conditions de réaction tandem de Staudinger et aza-Wittig pour former l'énamine cyclique avec 47% de rendement. La *N*-halo-alkylation suivie d'une cyclisation radicalaire 5-exo conduit à la formation du dérivé indolizidinone comportant le groupement trifluorométhyle quaternaire en jonction de cycle. La réduction de cet adduit permet l'obtention de l'indolizidine trifluorométhylée.

Le trifluoroacétamide est également utilisé *via* des réactions de Wittig.⁸³ La synthèse d'énamines trifluorométhylées peut être réalisée à partir du trifluoroacétamide. La grande électrophilie des dérivés possédant un groupement carbonyle perfluoroalkyle rend l'addition des ylures de phosphore sur le groupement carbonyle d'esters, et même d'amides, possible. (Généralement, la limitation principale de la réaction de Wittig sur les dérivés carbonylés est la faible réactivité des esters non activés, et surtout des amides, avec l'alkylidène phosphorane).

Enfin, l'anhydride trifluoroacétique permet aussi la formation de composés trifluorométhylés intéressants.⁸⁴ Des hétérocycles trifluorométhylés variés peuvent être préparés avec de bons rendements (Schéma II.16).

⁸³ (a) Begue, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Mesureur, D. ; Nee, G. ; Wu, S.-W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3807. (b) Begue, J. P. ; Mesureur, D. *Synthesis* **1989**, 309. (c) Abouabdellah, A. ; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11921.

⁸⁴ (a) Wilmouth, S. ; Toupet, L. ; Pellissier, H. ; Santelli, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13805. (b) Austel, V. ; Steglich, W. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2361. (c) Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2573.

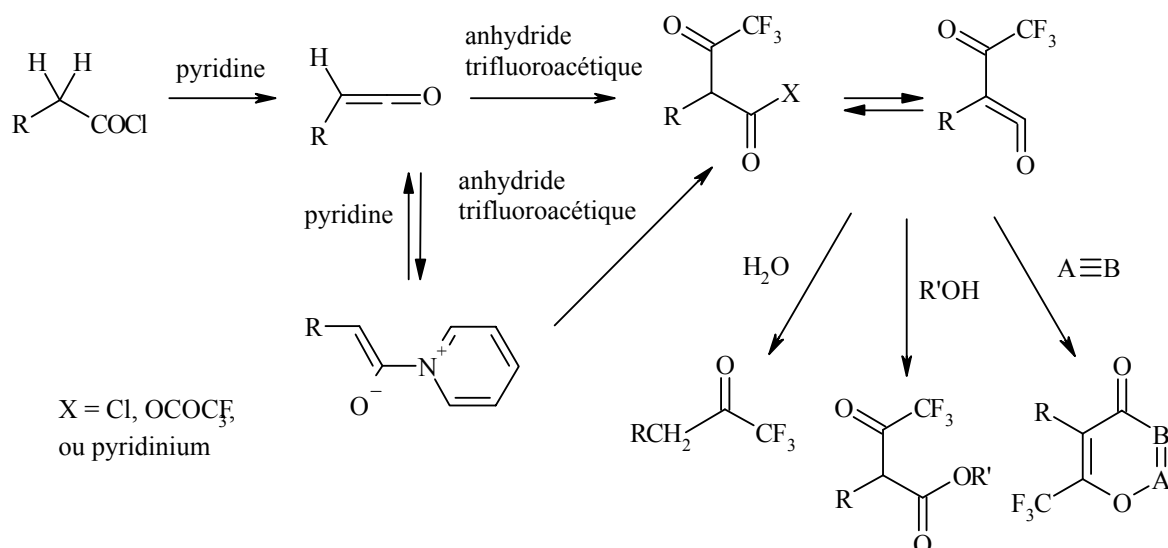


Schéma II-16 : Nouvel accès à des dérivés trifluorométhylés à partir d'anhydride trifluoroacétique

A partir de chlorures d'acide carboxylique, la réaction avec la pyridine et l'anhydride trifluoroacétique, suivi de la capture de l'intermédiaire cétène trifluoroacétylé avec différents réactifs permet d'obtenir des dérivés trifluorométhylés particulièrement intéressants, comme une cétone, un cétoester, ou un hétérocycle trifluorométhylé.

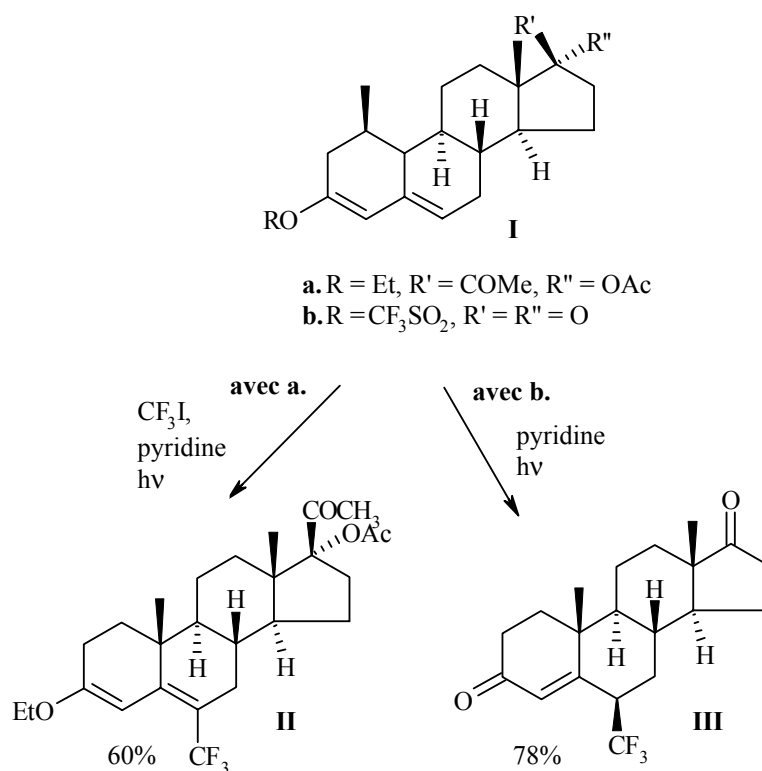
Tous ces exemples permettent d'observer la variété des voies utilisées afin d'obtenir des composés trifluorométhylés. Cependant, chaque synthèse exige une route spécifique et les méthodes sont donc peu générales.

Nous verrons par la suite en quoi la chimie radicalaire peut être utile pour apporter une méthode générale d'introduction de groupement trifluorométhyle.

4. Approche radicalaire

Les premiers travaux dans ce domaine ont été réalisés par Godtfredsen⁸⁵ qui étudia les systèmes stéroïdes. Le groupement CF_3 peut être introduit dans un stéroïde diénol-éther **I.a** en utilisant du iodotrifluorométhane dans la pyridine par voie photochimique (Schéma II.17). L'adduit **II** est obtenu avec un rendement de 60%.

⁸⁵ Godtfredsen, W. O. ; Vangedal, S. *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1786.

Schéma II-17 : Introduction d'un groupement CF₃ dans un stéroïde

Plus récemment, Taguchi a utilisé cette même méthode pour la synthèse d'analogues *s-trans* du rétinol.⁸⁶ En irradiant le stéroïde **I.b** en l'absence de CF₃I, Elliott obtient l'analogue **III** via un processus radicalaire avec fragmentation - réarrangement.⁸⁷

Le chlorure de trifluorométhanesulfonyl a été utilisé pour introduire un groupement CF₃ sur des oléfines (voir schéma II.18). En présence du complexe de chlorure de ruthénium (II), le chlorure de trifluorométhanesulfonyl réagit par un processus radicalaire avec l'alcène pour donner deux diastéréoisomères dans un rapport *cis/trans* de 3/7.

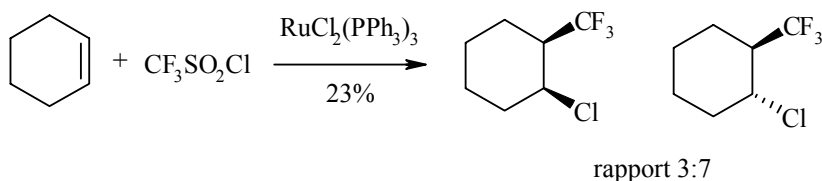


Schéma II-18 : Addition du groupe trifluorométhyle sur une oléfine

Kamigata propose plusieurs exemples d'addition sur des oléfines cycliques.⁸⁸

⁸⁶ Hanzawa, Y. ; Suzuki, M. ; Kobayashi, T. ; Taguchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1035.

⁸⁷ Lan-Hargest, H.-Y. ; Elliott, J. D. ; Eggleston, D. S. ; Metcalf, B. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6557.

⁸⁸ Kamigata, N. ; Fukushima, T. ; Terakawa, Y. ; Yoshida, M. ; Sawada, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 627.

Une autre méthode développée par l'équipe de Langlois⁸⁹ consiste à mettre en réaction du trifluorométhanesulfinate de sodium avec la forme énole acétate de la cyclohexanone en présence de *t*-butyl hydroperoxyde, de triflate de cuivre (II) dans l'acétonitrile pour obtenir la 2-trifluorométhylcyclohexanone (Schéma II.19). La réaction met en jeu le système redox Cu(I) / Cu(II) *via* la participation du radical trifluorométhyle.

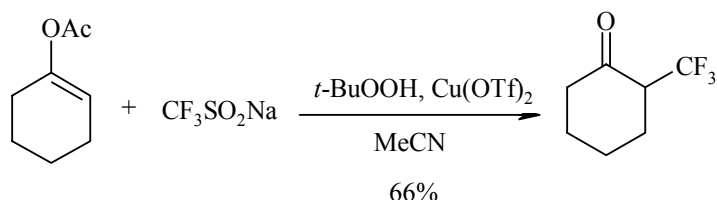


Schéma II-19 : Obtention de la 2-trifluorométhylcyclohexanone

Fuchs⁹⁰ a développé une méthode permettant la CF₃-alkynylation d'oléfines utilisant une triflone acétylénique (Schéma II.20). Un mécanisme en chaîne radicalaire est proposé pour l'obtention des produits observés. Les pourcentages des adduits obtenus dépendent du temps de réaction, et les produits minoritaires sont souvent issus de réactions d'abstraction d'hydrogène allylique.

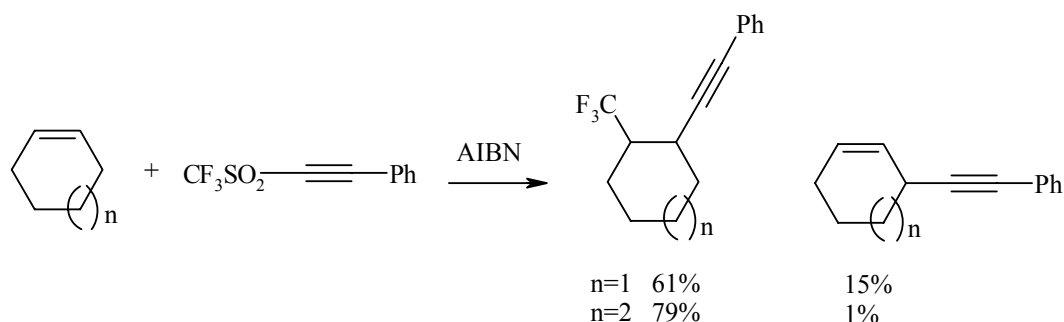


Schéma II-20 : CF₃-alkynylation d'oléfines

L'objectif de ce travail consiste à mettre au point de nouveaux procédés de synthèse dans ce domaine en s'appuyant sur l'expérience déjà acquise au laboratoire.

Nous présenterons donc dans un premier temps les différents travaux déjà effectués auparavant qui permettent d'accéder à des composés fluorés comportant des motifs variés ; dans un second temps, nous nous efforcerons de présenter nos nouveaux travaux qui correspondent à une nouvelle méthode d'introduction de groupement trifluorométhylés au moyen de la chimie radicalaire des xanthates.

⁸⁹ Langlois, B. R. ; Laurent, E. ; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1291.

⁹⁰ Gong, J. ; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4486.

Introduction radicalaire de groupements trifluorométhyles

Au laboratoire, plusieurs réactions originales ont pu être élaborées ces dernières années permettant d'accéder à diverses classes de composés organofluorés : accès aux fluorures par substitution avec inversion des alcools primaires et secondaires ;⁹¹ aux trifluorométhylcétones (et hétérocycles trifluorométhylés dérivés) par la conversion d'acides carboxyliques primaires⁹² et par la création et le piégeage du radical trifluoroacétonyle ;⁹³ aux trifluorométhylaryle sulfures par réaction d'un disulfure avec le trifluoroacétate de potassium ;⁹⁴ aux composés partiellement perfluorés par addition radicalaire à partir de xanthates sur des oléfines substituées par des groupes perfluorés.⁹⁵

Récemment, Fabien Gagosz a décrit durant son travail de thèse une nouvelle méthode d'introduction du groupement trifluorométhylamines.⁹⁶ Dans la continuité de ce travail, une nouvelle approche de dérivés α -hydroxy-trifluorométhyles et α -chloro-trifluorométhyles a été développée qui permet un accès à des structures trifluorométhylées très variées.

A. Antécédents

1. Génération du radical trifluoroacétonyle

Suite aux travaux du laboratoire sur l'accès aux trifluorométhylcétones par la conversion d'acides carboxyliques primaires, Marie-Pierre Deneuil⁹³ a étudié une nouvelle approche à la synthèse de composés de type trifluorométhylcétone. A partir de *S*-trifluoroacétonyldithiocarbonates, il est possible, *via* un initiateur de radicaux, d'engendrer un mécanisme radicalaire permettant l'addition du radical trifluoroacétonyle sur des pièges oléfiniques variés (*Tableau II.1*). Le dithiocarbonate **I** correspondant est préparé facilement à partir du 3-bromo-1,1,1-trifluoroacétone et du sel de *O*-néopentylxanthogénate de sodium. L'utilisation de ce sel permet dans ce cas d'obtenir un meilleur rendement, du fait de la présence d'une réaction secondaire observée lors de l'utilisation du sel de *O*-éthylxanthogénate de potassium (formation de la cétone sous forme hydrate).

⁹¹ Boivin, J. ; Henriet, E. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9379.

⁹² (a) Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1285. (b) Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2573. (c) Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2585.

⁹³ Deneuil, M.-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 2511.

⁹⁴ Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057.

⁹⁵ (a) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9190. (b) Bertrand, F. ; Peveré, V. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.

⁹⁶ Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *15*, 2655.

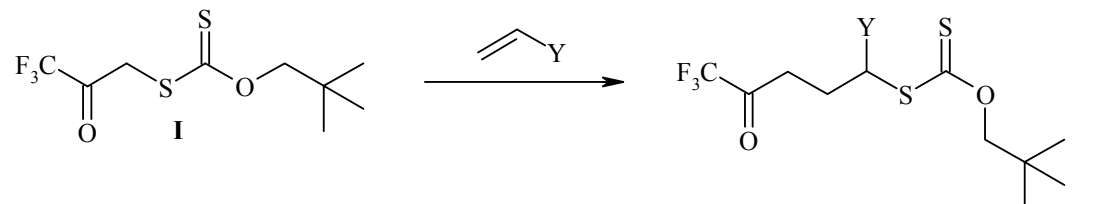
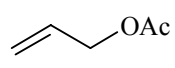
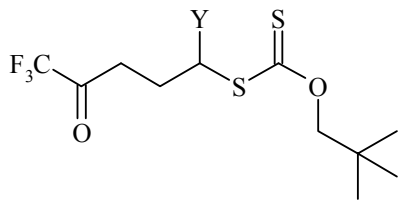
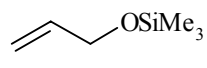
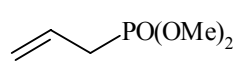
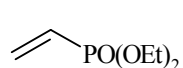
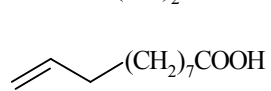
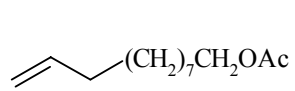
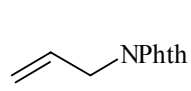
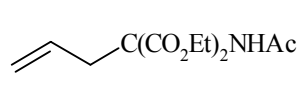
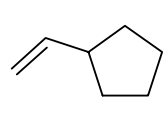
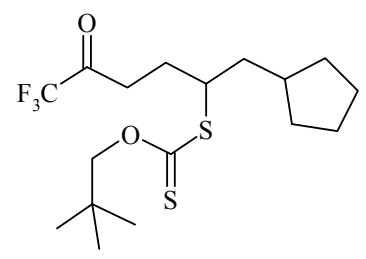

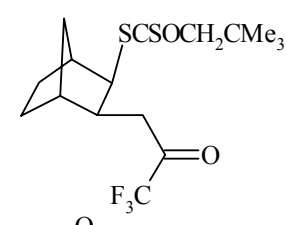
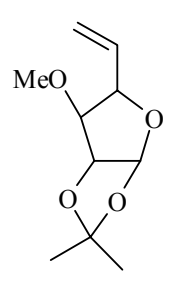
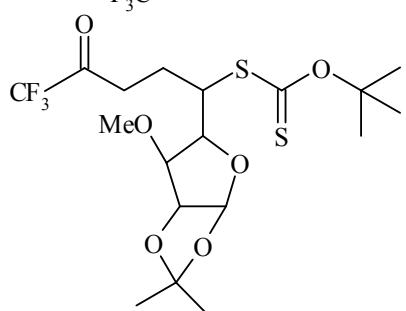
		
Alcène	Adduit	Rendement (%)
		65
		78
		58
		42
		84
		95
		85
		62
		78
		70
		80

Tableau II-1 : Réactions radicalaires du dithiocarbonate I sur différents pièges oléfiniques

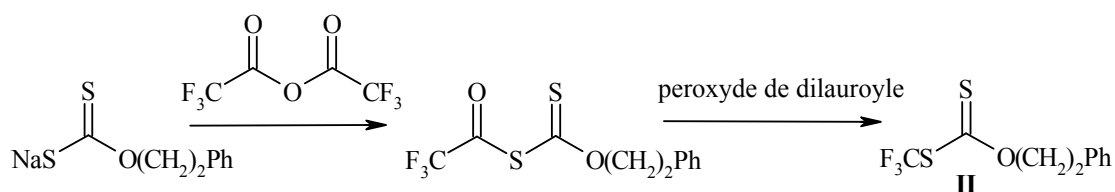
La méthode est simple à mettre en œuvre : le dithiocarbonate **I** est additionné à une solution d'oléfine en excès dans le cyclohexane ; la solution est portée au reflux et l'initiateur de radicaux (peroxyde de dilauroyle) est ajouté à la réaction. La réactivité du radical trifluoroacétonyle est donc très intéressante.

2. Génération du radical trifluorométhyle

Le laboratoire a poursuivi ses recherches dans ce domaine avec l'étude de formation éventuelle de radicaux trifluorométhyles. La synthèse du *S*-trifluorométhylxanthate est en réalité assez compliquée ; une simple substitution sur des halogénures de trifluorométhyle n'est pas réalisable. D'autre part, ces composés se sont révélés très nocifs pour la protection de la couche d'ozone. Frédérique Bertrand⁹⁵ a développé durant sa thèse une synthèse *via* la décarbonylation du xanthate *S*-trifluoroacétyl **II**, en se basant sur les travaux de Barton sur les acides carboxyliques non-fluorés. Ce xanthate est réactif et s'additionne efficacement sur des pièges oléfiniques variés (*Tableau II.2*). Cette approche aux dérivés trifluorométhylés est une méthode efficace, flexible, et simple à mettre en œuvre. Les conditions de réaction sont neutres et la méthode est compatible avec une large variété de groupes fonctionnels.

Dans la continuité de ce travail, Fabien Gagosz a étudié durant sa thèse une nouvelle méthode permettant d'accéder aux composés comportant le motif α -amino trifluorométhyle ; ⁹⁷ afin de poursuivre ce travail, il m'a été proposé, lors de mon arrivée au laboratoire, d'étendre la méthode aux dérivés α -hydroxy, ou α -chloro trifluorométhyle.

⁹⁷ (a) Gagosz, F., *Thèse de Doctorat de l'Ecole Polytechnique*, **2002**. (b) Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655.



Oléfine	Adduit
	 84%
	 44%
	 61%
	 60%
	 67%
	 80%
	 55%
	 64%
	 17%
	 64% (addition) 60% (cyclisation)

Tableau II-2 : Additions radicalaires du dithiocarbonate II sur des oléfines variées (R = O(CH₂)₂Ph)

B. Nouvelle approche de dérivés α -amino, α -hydroxy, α -chloro trifluorométhylés

1. Introduction

La littérature présente quelques composés possédant le motif α -amino et α -hydroxy trifluorométhyle aux propriétés pharmacologiques intéressantes⁹⁸ (quelques exemples sont représentés sur la figure II.5) :

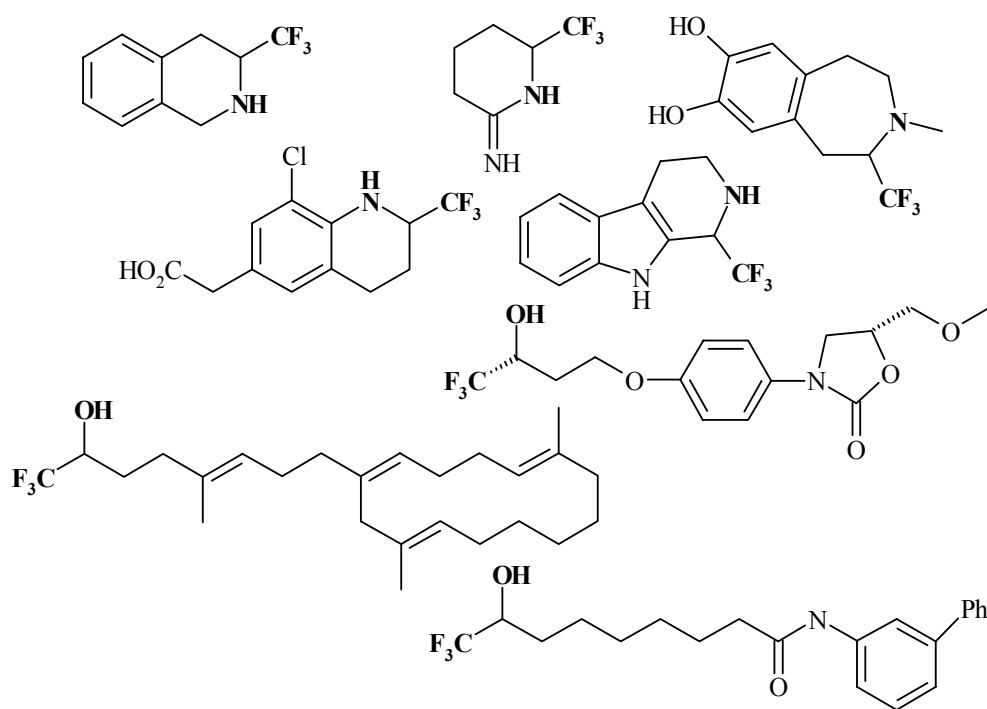


Figure II-5 : Exemples de molécules biologiquement actives comportant le motif trifluorométhyl-amino ou trifluorométhyl-éthanol

⁹⁸ (a) Grunawald, G. R. ; Caldwell, T. M. ; Li, Q. ; Criscione, K. R. *J. Med. Chem.* **1999**, 17, 3315. (b) Kohno, Y. ; Awano, K. ; Miyashita, M. ; Ishikazi, T. ; Kuriyama, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 12, 1519. (c) Webber, K. R. ; Metz, S. ; Moore, W. ; Connor, J. R. ; Currie, M. G. *J. Med. Chem.* **1998**, 1, 96. (d) Kawase, M. ; Niwa, M. ; Nosaki, M. ; Motoashi, N. *Heterocycles*, **1998**, 3, 355. (e) Bringmann, G. ; Feineis, D. ; Brueckner, R. ; Blank, M. Peters, K. ; Peters, E.-M. ; Reicmann, H. ; Janetczy, B. ; Grote, C. ; Clement, H. W. ; Wesemann, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 6, 1467. (f) Grunewald, G.L. ; Caldwell, T.M. ; Li.Q. ; Criscione, K. R. *J. Med. Chem* **1974**, 17, 3315. (g) Wouters, J. ; Moureau, F. ; Evrard, G. ; Koenig, J. ; Jegham, S. ; George, P. ; Durant, F. *Bioorg.Med.Chem.* **1999**, 7, 1683. (h) Benayoud, F. ; Abouabdellah, A. ; Richard, C. ; Bonnet-Delpon, D. ; Begue, J. ; Levasseur, D. ; Boutaud, O. ; Schuber, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 33, 6367. (i) Frey, R. ; Wada, C. ; Garland, R. ; Curtin, M. ; Michaelides, M. ; Li, J. ; Pease, L. ; Glaser, K. ; Marcotte, P. ; Bouska, J. ; Murphy, S. ; Davidsen, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3443.

Le motif α -chloro trifluorométhyle apparaît peu dans les molécules biologiquement actives, mais il semble être un bon intermédiaire de synthèse à des dérivés variés. Par exemple, suite à une réaction réductrice de déchlorofluorination, il représente un motif bien connu en chimie médicinale (*Schéma II.21*).

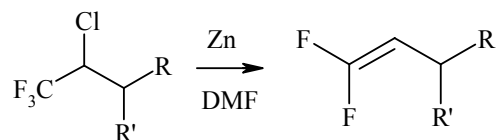


Schéma II-21

La figure II.6 présente quelques molécules biologiquement actives comportant ce motif.⁹⁹ D'autres modifications sont possibles à partir du dérivé chloré, et ce motif nécessite donc d'être également étudié.

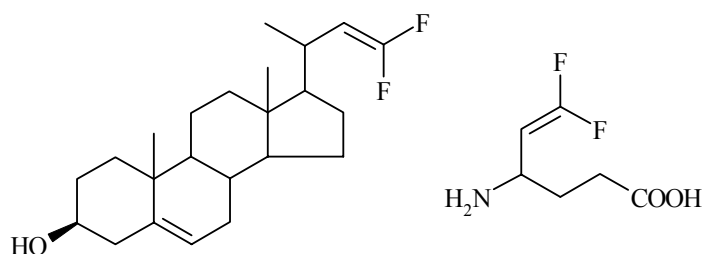


Figure II-6: Autres molécules biologiquement actives

Peu de méthodes usuelles permettent d'accéder à ces motifs inhabituels et les principales voies ioniques utilisées sont certes efficaces, mais le nombre de nucléophiles pouvant être utilisés est restreint (la formation de liaisons carbone-carbone ne pouvant être réalisée qu'avec des partenaires suffisamment activés).

Ces méthodes sont peu générales et souvent spécifiques à la synthèse d'un groupe de dérivés trifluorométhylés. Seuls les travaux de Ruppert et Prakash étudiés dans le **chapitre 1** permettraient l'introduction directe du groupement trifluorométhyle pour préparer aussi bien les différents dérivés ; cependant, les réactifs capables de stabiliser l'anion trifluorométhyle sont limités.

⁹⁹ (a) Chung, S.-K. ; Ryoo, C. H. ; Yang, H. W. ; Shim, J.-Y. ; Kang, M. G. ; Lee, K. W. ; Kang, H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15899. (b) Kolb, M. ; Barth, J. ; Heydt, J.-G. ; Jung, M. J. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 267.

a. Méthodes connues spécifiques aux dérivés α -aminotrifluorométhylés

Les méthodes classiques pouvant permettre l'accès aux 2-trifluorométhyle éthylamines sont souvent inadaptées dans le cas de composés fluorés (*Schéma II.22*) :

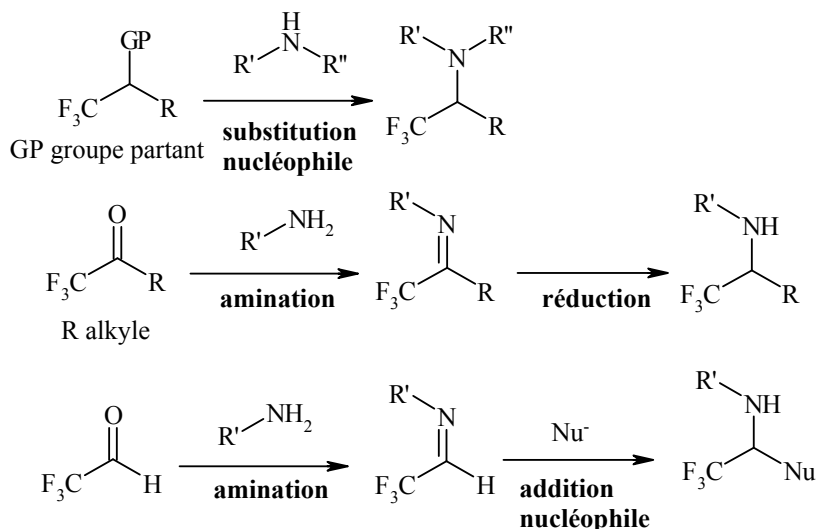


Schéma II-22 : Méthodes classiques permettant d'accéder aux 2-trifluorométhyle éthylamines

La substitution d'un groupe partant par une amine primaire ou secondaire en position α du groupe trifluorométhyle est une voie d'accès très peu utilisée. Le rendement de ce type de transformation est généralement très faible du fait du caractère électroattracteur fortement prononcé du groupement fluoré.¹⁰⁰ Les méthodes alternatives comme les aminations réductrices¹⁰¹ ou alkylantes¹⁰² de composés fluorés carbonylés sont elles aussi difficilement réalisables. Du fait de leur forte électrophilie, les trifluorométhyle imines s'hydratent très facilement et sont par conséquent très labiles.

Le fluoral, gaz instable, étant difficile à utiliser et à préparer, les voies d'accès les plus efficaces et les plus pratiques actuellement disponibles utilisent comme espèce le dérivé hydrate ou hémiacétal, qui sont beaucoup plus stables et sont commerciaux.

¹⁰⁰ (a) Dickey, J. B. ; Towne, E. B. ; Bloom, M. S. ; Tayler, G. J. ; Hill, H. M. ; Corbitt, R. A. ; McCall, M. A. ; Moore, H. W. *Ind. Eng. Chem.* **1954**, 2213. (b) McBee, E. T. ; Battershell, R. D. ; Branendlin, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3157.

¹⁰¹ Sakai, T. ; Yan, F. ; Kashino, S. ; Uneyama, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 233.

¹⁰² (a) Crousse, B. ; Narisuka, S. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, 679. (b) Pesenti, C. ; Arnone, A. ; Aubertin, A.-M. ; Bravo, P. ; Frigerio, M. ; Panzeri, W. ; Schmidt, S. ; Viani, F. ; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7239. (c) Gong, Y. ; Kato, K. ; Kimoto, H. *Synlett* **2000**, 1058.

Enfin, la préparation de 2-trifluorométhyle éthylamine par introduction directe d'un fragment trifluorométhyle via l'addition de l'anion CF_3^- sur une imine est limitée (Schéma II.23).

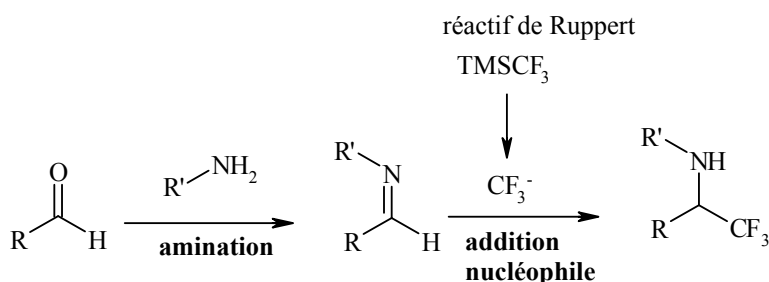


Schéma II-23: Formation de 2-trifluorométhyle éthylamine par addition du réactif de Ruppert

Avec des amines, il est possible de synthétiser facilement les dérivés *N,O*-acétals **I**, oxazolidines **II** (en présence d'acide *p*-toluènesulfonique et de tamis moléculaire), ou aldimines **III** (en utilisant des amines nucléophiles) (Figure II.7).

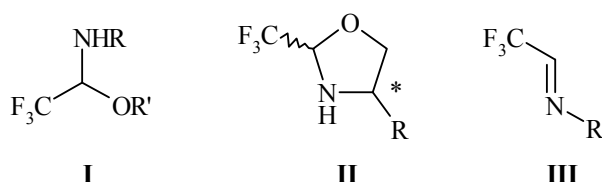


Figure II-7

L'utilisation de ces 3 dérivés est devenue très fréquente pour la synthèse de molécules trifluorométhyles amines.

Il est possible, par exemple, de considérer des réactifs intermédiaires des iminiums provenant d'acétals oxygénés ou azotés du trifluoroacétaldéhyde (Schéma II.24).

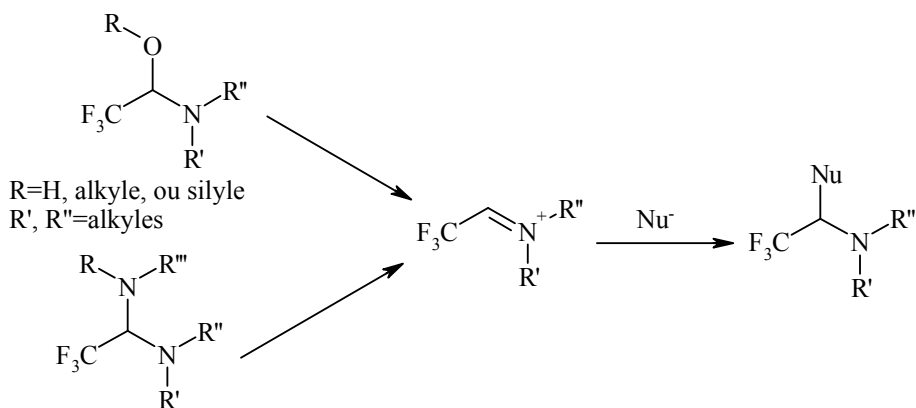


Schéma II-24 : Formation de 2-trifluorométhyle éthylamine à partir d'acétals du trifluoroacétaldéhyde

Les travaux concernant cette approche sont très récents. Les premières expériences ont été réalisées par Fuchigami. Il a montré que le traitement de *N,O*-acétals du trifluoroacétaldéhyde par un acide de Lewis pouvait permettre l'addition de divers nucléophiles carbonés en position α du groupement trifluorométhyle avec de très bons rendements (Schéma II.25).¹⁰³

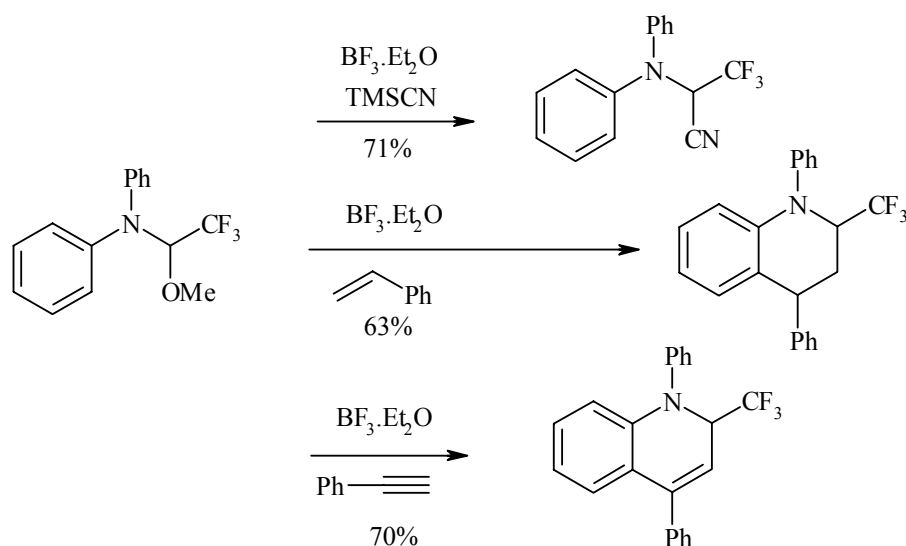


Schéma II-25 : Travaux réalisés par Fuchigami

Des variantes de cette méthode ont été publiées ensuite, notamment par l'équipe de Langlois.¹⁰⁴ Ces travaux ont principalement permis de développer de nouvelles voies de synthèse des acétals fluorés et d'élargir la gamme de nucléophiles pouvant participer au couplage avec l'espèce iminium intermédiaire (Schéma II.26). Les nucléophiles utilisés peuvent être aussi bien des trialkylsilanes, des alcools, des amines (même des amines chirales), des silyl azides, et même des allylsilanes, vinyltrifluoroborates de potassium et composés aromatiques riches en électrons. La synthèse peut être étendue à des réactifs iminiums α -perfluoroalkyles. Les rendements des substitutions nucléophiles sont bons (60-85%). La méthode est particulièrement intéressante puisque l'hémiaminal synthétisé à partir de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde peut être utilisé soit comme intermédiaire

¹⁰³ (a) Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. ; Konnon, A. ; Nonaka, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1987. (b) Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. ; Kandeel, Z. E. ; Konno, A. ; Nonaka, T. *Heterocycles* **1990**, 31, 415. (c) Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 607.

¹⁰⁴ (a) Blond, G. ; Billard, T. ; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4826. (b) Billard, T. ; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 997. (c) Langlois, B. R. ; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 2, 185. (d) Langlois, B. R. ; Billard, T. ; Roussel, S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 173.

pour de nombreux produits α -trifluorométhylaminés, soit comme agent nucléophile trifluorométhylant (avec des substrats disulfurés ou carbonyles – non énolisables -), soit comme précurseurs de difluorocétènes aminés, qui peuvent s'additionner à des électrophiles et constituer des équivalents d'anions difluoroacétates et difluoroacétamides (Schéma II.27).

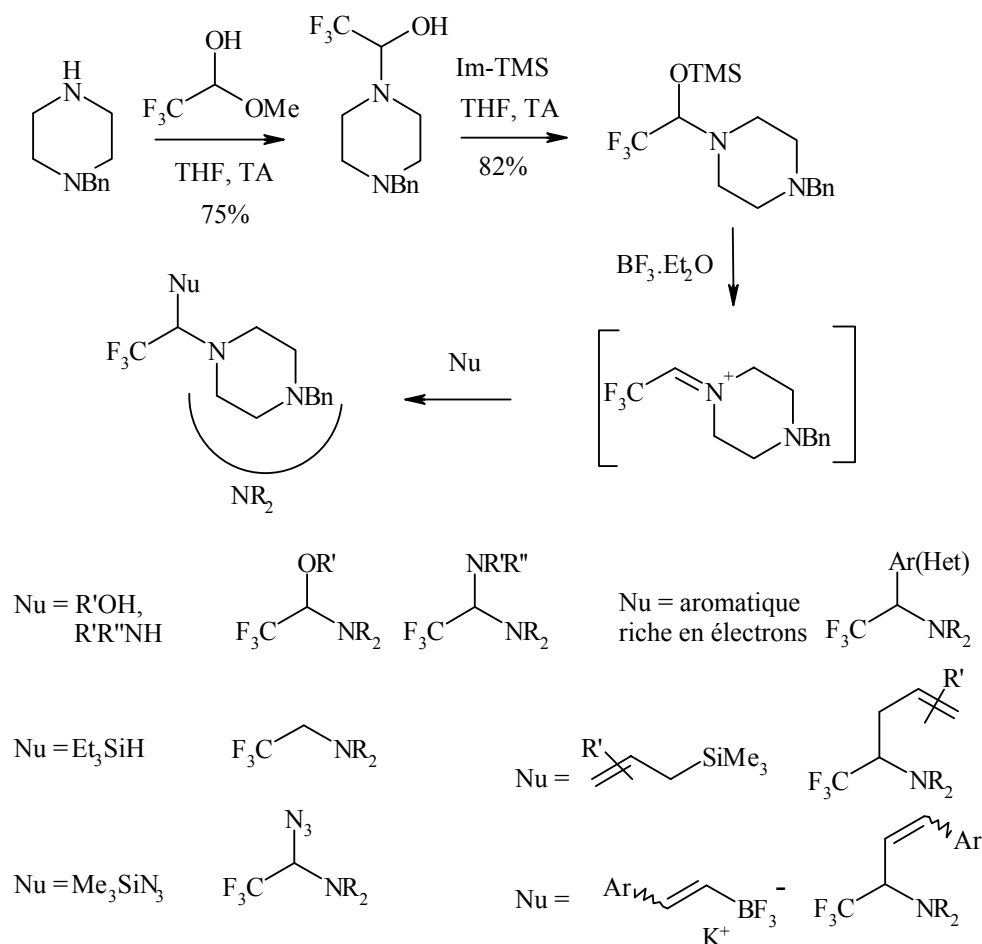


Schéma II-26 : Travaux de Langlois

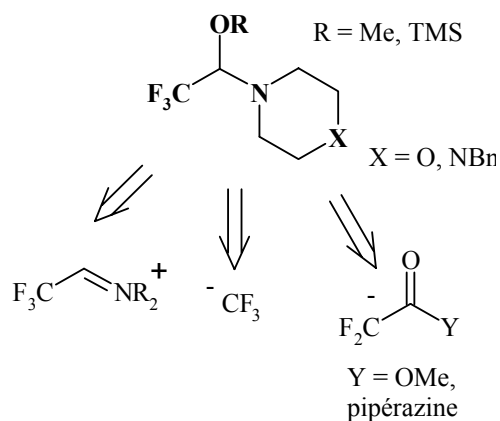


Schéma II-27 : Utilisation synthétique de l'hémiamine trifluorométhylée

Le dérivé *N,O*-acétal du fluoral est donc un agent très intéressant pour la synthèse de composés α -trifluorométhylamines.

La revue de l'équipe de Jean-Pierre Bégue¹⁰⁵ sur l'utilisation des dérivés du fluoral est très complète. Il est intéressant de remarquer leurs travaux sur la synthèse d' α -trifluorométhylamines homoallyliques, à partir de l'imine dérivé du fluoral¹⁰⁶ (Schéma II.28). La réaction est réalisée avec les conditions de Barbier et met en jeu de simples bromures d'allyles pour précurseur nucléophile ; ainsi, de nombreux agents nucléophiles peuvent être utilisés et les rendements sont bons.

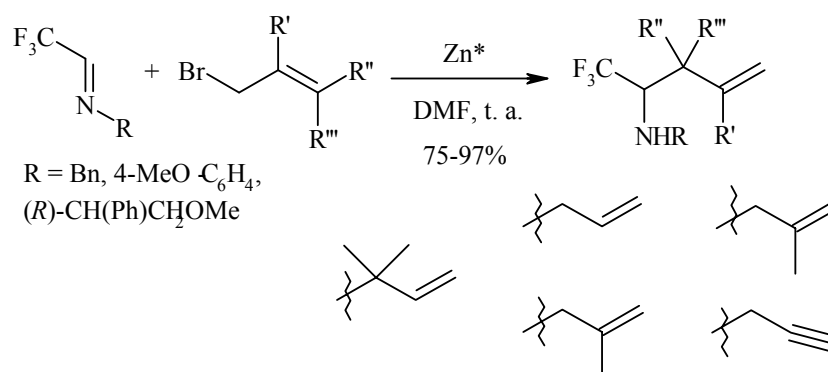


Schéma II-28 : Synthèse d'amines homoallyliques

En dernier lieu, l'addition d'énolates sur une aldimine (réaction de Mannich) est une méthode puissante pour permettre la formation de liaison C-C. A cet effet, Akiyama¹⁰⁷ a rapporté l'addition (catalysée par GaCl_3) d'énolates silylés sur le *N,O*-hémiacétal, permettant la synthèse de produits aza-aldols avec de bons rendements (Schéma II.29).

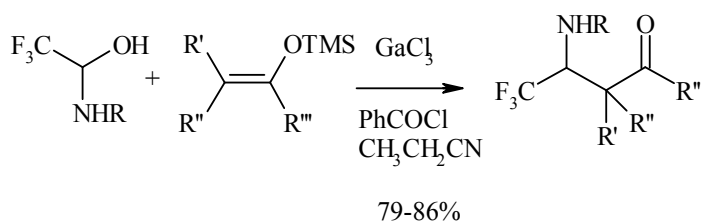


Schéma II-29 : Synthèse de dérivés β -trifluorométhyl, β -amino cétones

La réaction ne demande qu'une quantité catalytique de sel de gallium et 20mol% de chlorure de benzoyle.

¹⁰⁵ Bégue, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Crousse, B. ; Legros, J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 562.

¹⁰⁶ Legros, J. ; Meyer, F. ; Coliboeuf, M. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégue, J.-P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6444.

¹⁰⁷ Takaya, J. ; Kagoshima, H. ; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1577.

Les quelques exemples cités montrent l'intérêt particulier des chercheurs pour l'étude des dérivés α -trifluorométhylamines et les hémiacétals du fluoral sont de loin les réactifs les plus utilisés pour la synthèse de ces composés.

b. Méthodes connues spécifiques aux dérivés α -hydroxytrifluorométhylés

Les alcools α -trifluorométhylés sont la plupart du temps préparés à l'aide du réactif de Ruppert. Il est également possible d'utiliser une source équivalente à l'anion trifluorométhyle *via* un acide ou un aldéhyde, ou *via* la réduction d'une cétone trifluorométhylée correspondante.¹⁰⁸

Les réactions entre un réactif organométallique et des dérivés de l'acide trifluoroacétique ont été largement utilisées pour la synthèse d'alcools trifluorométhylés. L'étude de Tamborski¹⁰⁹ montre que la stabilité de l'adduit initial tétrahédrique gouverne la formation du produit et peut générer des produits secondaires tels que des alcools tertiaires (*Schéma II.30*). Dans certains cas, cet intermédiaire peut être suffisamment stable pour être isolé et rapidement silylé ou acétylé.¹¹⁰ Sa stabilité dépend de la nature des substituants et des conditions de réaction. De nombreux exemples sont présentés dans la publication rédigée par l'équipe de Bonnet-Delpon. Le réactif organométallique peut être un Grignard, un organolithien, mais aussi un organozincique, organocadmium, ou organomagnésien.

¹⁰⁸ (a) Yong, K. H. ; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4139. (b) Langlois, B. R. ; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185. (c) Bégué, J. P. ; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3207.

¹⁰⁹ Chen, L. S. ; Chen, G. J. ; Tamborski, C. *J. Fluorine Chem.* **1981**, 18, 117.

¹¹⁰ Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026.

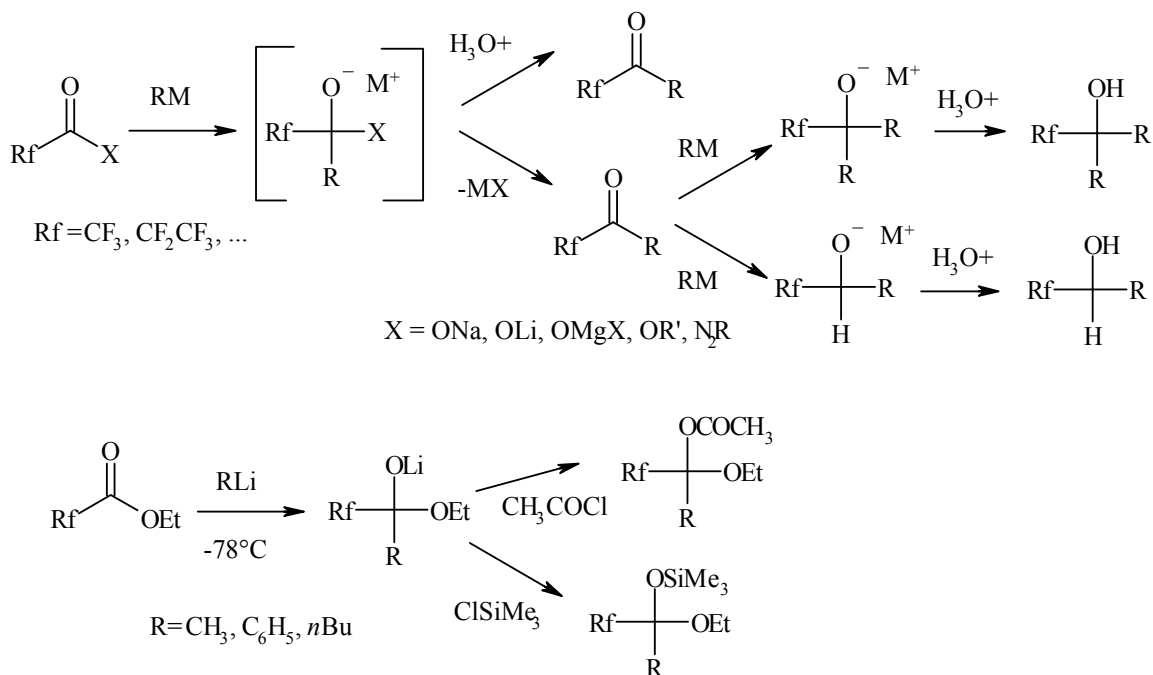


Schéma II-30 : Formation de dérivés α-hydroxytrifluorométhylés

Dans la littérature, les trifluorométhylcarbinols secondaires ont été très étudiés. Ils peuvent être préparés par simple réaction d'un réactif organométallique sur le trifluoroacétaldéhyde¹¹¹ ou par réaction d'un réactif trifluorométhylé sur un aldéhyde.¹¹²

Cette dernière stratégie a fait l'objet d'une grande attention ces dernières années ; notamment avec l'utilisation de zinciques (préparés à partir de CF₃Br et de Zn) et des nouvelles techniques d'activation telles que l'irradiation ultrasonique, la mise sous pression ou l'électrochimie.

Une autre possibilité à envisager est de synthétiser une cétone trifluorométhylée (synthétisée par différents moyens¹⁰⁸), puis de la réduire.

¹¹¹ (a) Ishikawa, N. ; Koh, M. G. ; Kitazume, T. ; Choi, S. T. *J. Fluorine Chem.* **1984**, 24, 419. (b) Kitazume, T. ; Lin, J. T. ; Yamazaki, T. ; Takeda, M. *J. Fluorine Chem.* **1989**, 43, 177.

¹¹² (a) Francese, C. ; Tordeux, M. ; Wakselman, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1029. (b) Francese, C. ; Tordeux, M. ; Wakselman, C. *Eur. Pat. Appl.* E.P. 254,652 **1988** (*Chem Abstr.* **1988**, 109, 210530t). (c) Tordeux, M. ; Francese, C. ; Wakselman, C. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1990**, 1951. (d) Kitazume, T. ; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1981**, 1679; (e) Kitazume, T. ; Ishikawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5186. (f) O'Reilly, N. J. ; Maruta, M. ; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1984**, 517. (g) Santini, G. ; LeBlanc, M. ; Riess, J.G. *J. Organom. Chem.* **1977**, 140, 1. (h) Francese, C. ; Tordeux, M. ; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 642. (i) Kitazume, T. ; Ikeya, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2349. (j) Sibille, S. ; Mcharek, S. ; Perichon, J. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1423.

Chong a rapporté la réduction asymétrique de la 2,2,2-trifluoroacétophénone, en utilisant comme réactif un organomagnésien chiral (COMA), et obtient un rendement de 85% en alcool correspondant (Schéma II.31) :

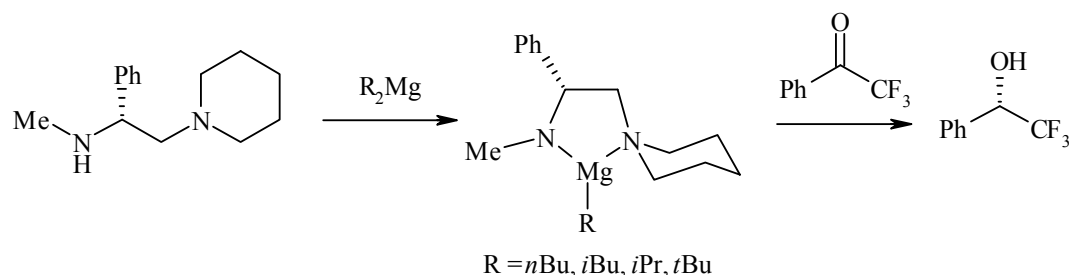


Schéma II-31 : Réduction de la trifluoroacétophénone

La présence du groupement CF_3 rend la réduction de la cétone par le COMA difficile et le rendement obtenu est bon, malgré une sélectivité relativement médiocre. Celle-ci varie en fonction des groupements aryles de l'acétophénone et du COMA utilisés.

Trouver une méthode de synthèse qui permette, à partir d'un réactif trifluorométhylé, de synthétiser, de manière convergente, les dérivés α -amino, α -hydroxy, α -chloro trifluorométhylés serait particulièrement intéressant.

Cette idée nous a permis de nous demander s'il était envisageable d'imaginer une synthèse des xanthates **I**, **II**, et **III** à partir d'un réactif trifluorométhylé donné.

L'accès aux différents xanthates pourrait permettre, si la réactivité est suffisante, de réaliser des additions intermoléculaires avec des oléfines diversement fonctionnalisées (Schéma II.32).

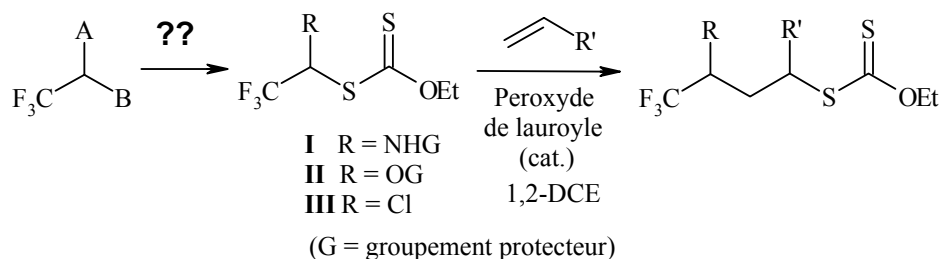


Schéma II-32 : Accès par voie radicalaire à des dérivés α -amino, α -hydroxy et α -chlorotrifluorométhylés

Cette voie d'accès aux dérivés trifluorométhylés serait innovante non seulement parce qu'aucune méthode radicalaire n'a été développée jusqu'à maintenant mais surtout parce qu'elle pourrait apporter une solution efficace et générale au problème récurrent de formation de liaisons carbone-carbone en position α d'un groupement perfluoré.

2. Synthèse des xanthates

Notre étude a été en réalité motivée par des travaux réalisés par Weygand¹¹³ et Tanaka.¹¹⁴ Ces auteurs ont montré que le composé chloré **II-04** pouvait être facilement synthétisé en deux étapes à partir du trifluoroacétaldéhyde utilisé sous forme d'hydrate ou d'hémiacétal (*Schéma II.33*) :

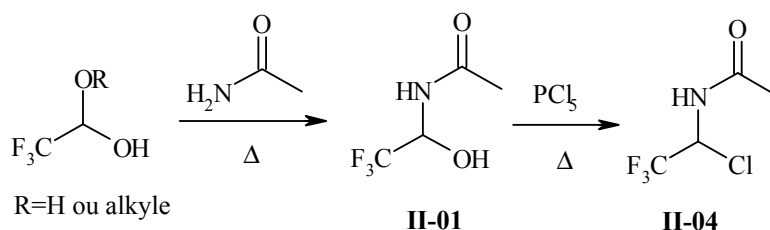


Schéma II-33 : Synthèse du composé chloré

La présence du groupement azoté devrait permettre d'augmenter la nucléofugacité de l'atome de chlore et par conséquent favoriser sa substitution par le sel de xanthogénate de potassium.

Si cette méthode permettait la formation du xanthate de type **I**, il est nécessaire d'envisager une route similaire utilisant le même réactif pour la formation des xanthates **II** et **III**.

a. Synthèse du xanthate de type I

La synthèse du xanthate **II-07** a été réalisée par Fabien Gagosz en trois étapes, en accord avec la procédure décrite par Tanaka (*Schéma II.34*). Il est possible de modifier le groupement R de l'amide pour obtenir différents autres xanthates possibles **II-08** et **II-09**.

¹¹³ (a) Weygand, F. ; Steglich, W. ; Pietta, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3841. (b) Weygand, F. ; Steglich, W. ; Lengyel, I. ; Fraunberger, A. ; Maierhofer, A. ; Oettmeier, W. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1944. (c) Weygand, F. ; Steglich, W. ; Lengyel, I. ; Fraunberger, F. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1932.

¹¹⁴ Tanaka, K. ; Ishiguro, Y. ; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 661.

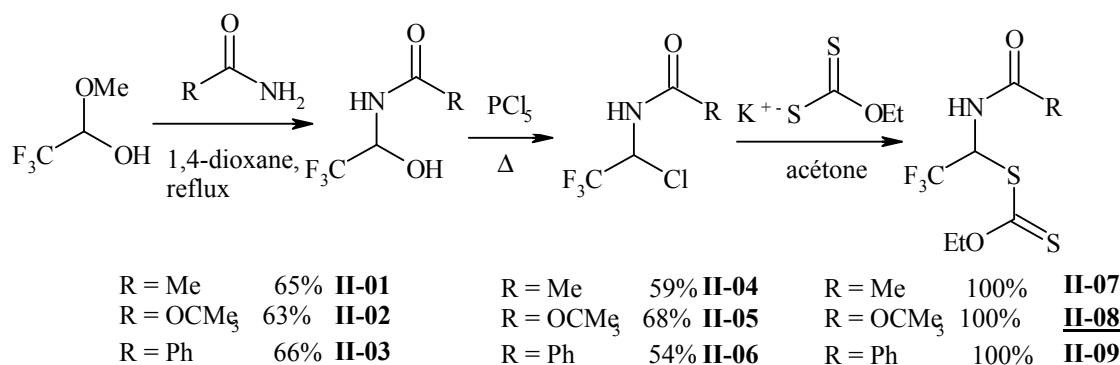


Schéma II-34 : Synthèse des xanthates **II-07**, **II-08** et **II-09**.

La condensation de l'acétamide, du *tert*-butylcarbamate, et du benzamide sur le méthyl acétal du trifluoroacétaldéhyde permet d'obtenir dans un premier temps les adduits **II-01**, **II-02** et **II-03** avec des rendements respectifs de 65, 63 et 66%. La seconde étape consiste en une chloration à l'aide de pentachlorure de phosphore, qui fournit ensuite les composés chlorés **II-04**, **II-05** et **II-06** avec de bons rendements. Le traitement par le sel d'*O*-éthylxanthogénate de potassium permet alors d'effectuer une réaction de substitution nucléophile de l'atome de chlore pour former les xanthates **II-07**, **II-08** et **II-09** avec des rendements quantitatifs.

D'un point de vue pratique, cette séquence réactionnelle est particulièrement facile à mettre en œuvre et peut être réalisée de manière reproductible sur de grandes quantités de matière première (Fabien Gagosz a réalisé la synthèse sur grosse échelle du xanthate **II-07** et la mise en œuvre nécessite des modifications pour l'application à cette échelle).¹¹⁵ En outre, tous les produits sont cristallins ce qui facilite nettement les étapes de purification.

b. Synthèse du xanthate de type II

La synthèse du xanthate de type **II** à partir du même réactif de départ est relativement facile (Schéma II.35). Le traitement en milieu acide de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde en présence du sel d'éthylxanthogénate de potassium dans l'acétone permet l'obtention du xanthate **II-10** qui est directement acétylé par de l'anhydride acétique en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique pour former le xanthate **II-11**. Le xanthate **II-12** est obtenu d'une façon similaire ; seules les conditions de benzylation changent (utilisation de diméthylaminopyridine et absence de pyridine ; en présence de

¹¹⁵ Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Synth.*, soumis.

52% (Schéma II.37). Le rendement de la réaction effectuée sur le xanthate chloré **II-13** est calculé par rapport à l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde (rendement sur 3 étapes).

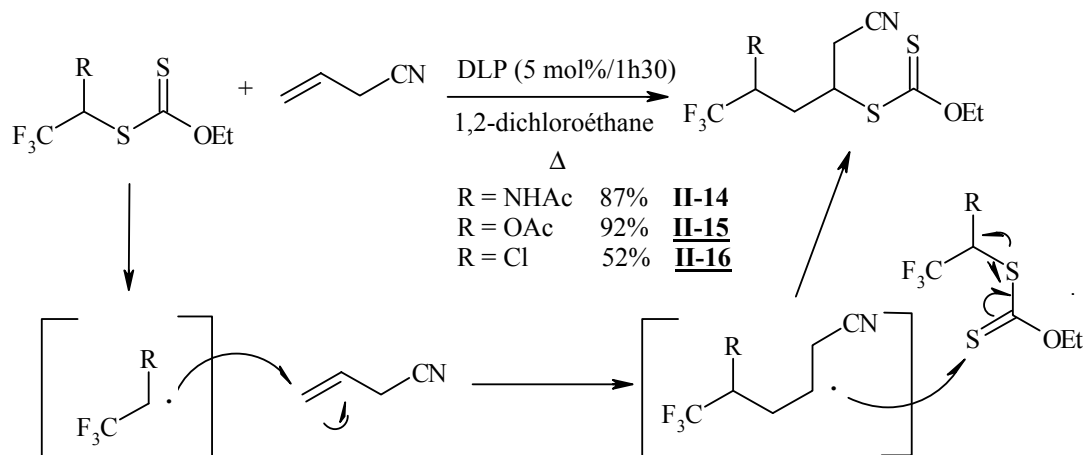


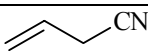
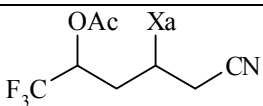
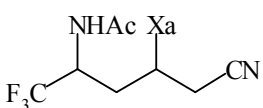
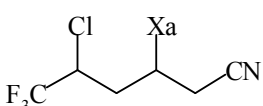
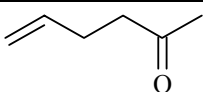
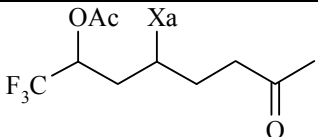
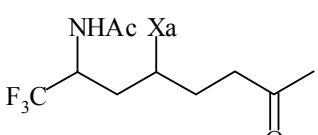
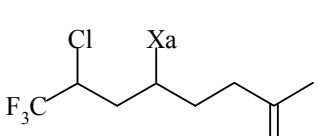
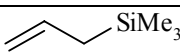
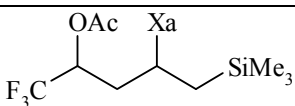
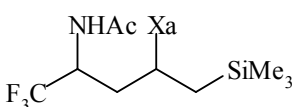
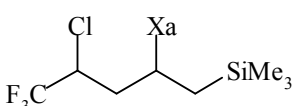
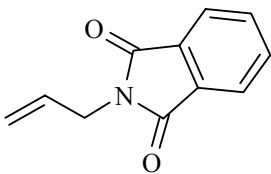
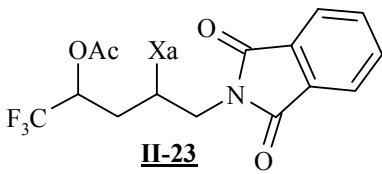
Schéma II-37 : Addition radicalaire intermoléculaire des xanthates **II-07**, **II-11** et **II-13**
sur le cyanure d'allyle

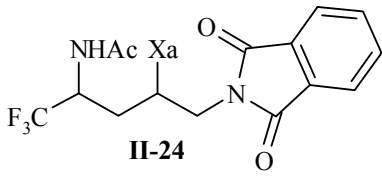
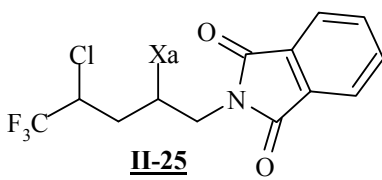
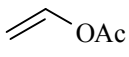
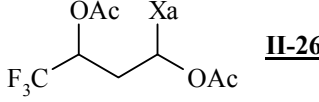
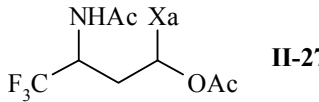
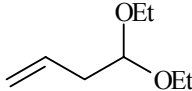
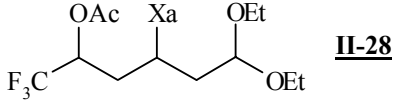
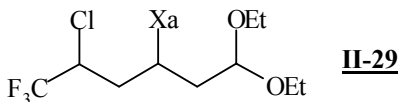
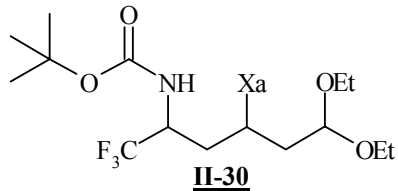
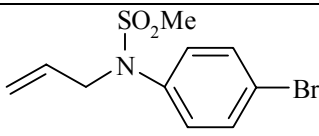
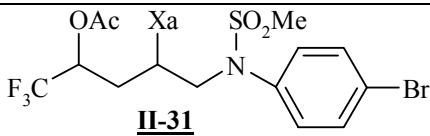
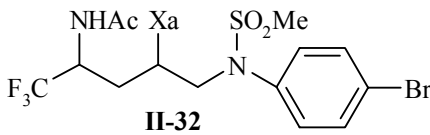
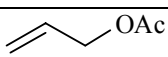
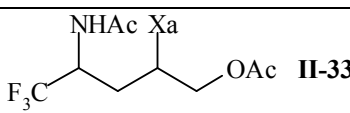
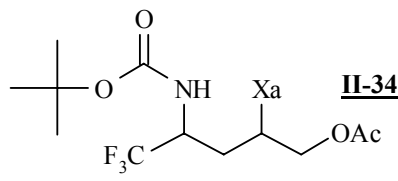
Le xanthate **II-07** s'avère particulièrement réactif puisqu'une très faible quantité d'amorce (15%mol) et un temps de réaction relativement court sont nécessaires pour effectuer la réaction d'addition intermoléculaire. Ces observations laissent penser que la propagation de chaîne est très efficace ; l'addition du radical issu du xanthate sur l'oléfine ainsi que l'étape de transfert du groupement xanthate sur le radical adduit doivent être favorables.

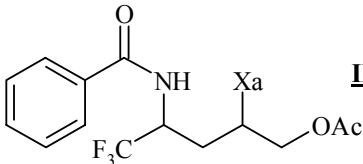
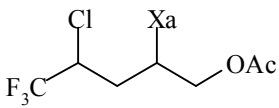
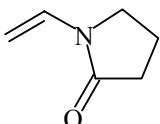
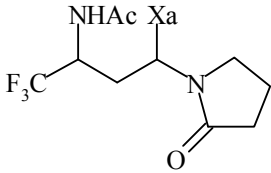
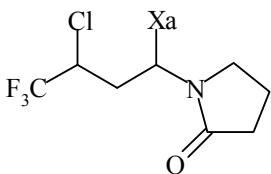
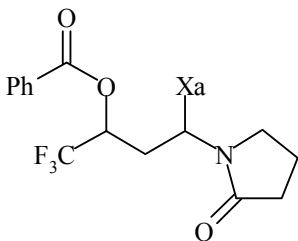
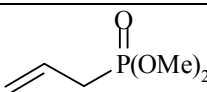
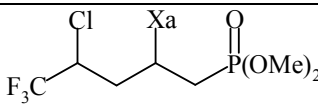
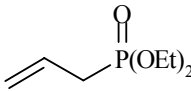
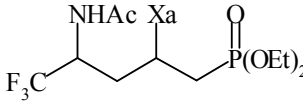
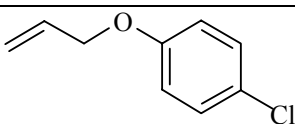
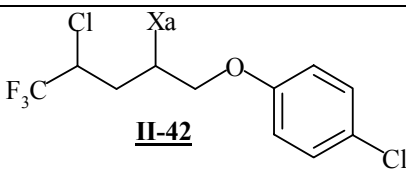
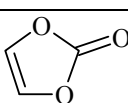
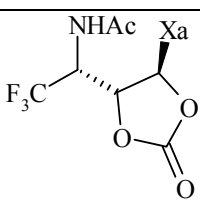
Dans cet exemple, la liaison C-S est affaiblie par un effet de type anomérique du fait de la paire d'électrons libres de l'azote et ceci peut expliquer la remarquable efficacité du processus radicalaire. Dans le cas des deux autres xanthates, l'interaction de la liaison C-S avec la paire d'électrons libres de l'hétéroatome paraît plus faible. Cependant, on obtient l'adduit **II-15** avec un excellent rendement de 92%. L'adduit **II-16** n'est obtenu qu'avec 52% (sur les 3 étapes) sans doute car le xanthate est instable thermiquement, se dégradant assez facilement.

Suite à ces premiers résultats encourageants, de nombreuses additions intermoléculaires ont alors été réalisées. Les xanthates **II-07**, **II-08**, **II-09**, **II-11**, **II-12** et **II-13** se sont avérés être des réactifs très efficaces permettant d'introduire aussi bien les motifs α -amino, α -hydroxy et α -chloro trifluorométhyle sur une grande variété de pièges oléfiniques avec des rendements variant entre 22 et 95% (les plus bas rendements étant obtenus pour les adduits chlorés). La diversité des adduits obtenus (*Tableau II.3*) permet d'apprécier tout le potentiel de cette nouvelle méthode qui réalise une transformation

réputée difficile dans la chimie des composés organofluorés : la création d'une liaison carbone-carbone en position α d'un groupement trifluorométhyle.

Oléfines	Adduits	DLP (%)	Rendement (%)	Ratio des isomères
	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>II-15</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>II-14</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>II-16</p> </div> </div>	10 15 10	92 87 52*	3/2 3/2 2/1
	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>II-17</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>II-18</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>II-19</p> </div> </div>	10 10 10	88 88 55*	3/2 1/1 1/1
	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>II-20</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>II-21</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>II-22</p> </div> </div>	5 5 5	80 95 88	1/1 3/2 2/3
	 <p>II-23</p>	15	78	1/1

	 <p>II-24</p>	10	77	3/2
	 <p>II-25</p>	10	65	1/1
	 <p>II-26</p>	5	80	2/3
	 <p>II-27</p>	2	74	2/3
	 <p>II-28</p>	5	80	2/3
	 <p>II-29</p>	15	49*	1/1
	 <p>II-30</p>	15	72	1/1
	 <p>II-31</p>	25	81	1/1
	 <p>II-32</p>	20	77	1/1
	 <p>II-33</p>	5	84	1/1
	 <p>II-34</p>	15	76	1/1

	 <p style="text-align: right;">II-35</p>	10	84	1/1
	 <p style="text-align: right;">II-36</p>	5	74	6/1
	 <p style="text-align: right;">II-37</p>	10	62	1/1
	 <p style="text-align: right;">II-38</p>	15	28 [*]	1/1
	 <p style="text-align: right;">II-39</p>	15	68	1/1
	 <p style="text-align: right;">II-40</p>	10	27 [*]	3/2
	 <p style="text-align: right;">II-41</p>	5	86	3/2
	 <p style="text-align: right;">II-42</p>	15	36 [*]	2/1
	 <p style="text-align: right;">II-43</p>	20	72	1/1

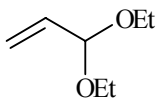
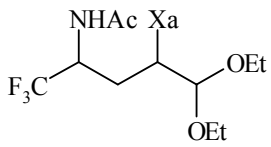
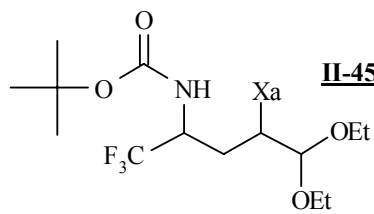
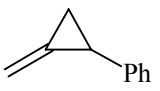
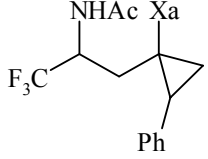
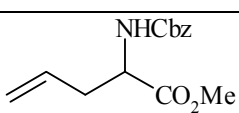
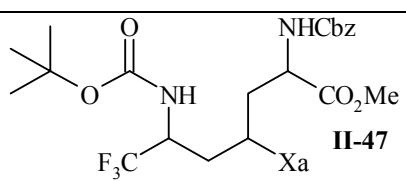
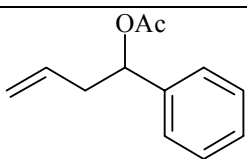
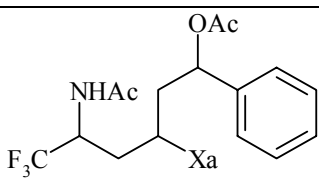
	 <p>II-44</p>	5	95	3/2
	 <p>II-45</p>	15	94	1/1
	 <p>II-46</p>	5	68	1/1
	 <p>II-47</p>	10	63	1/1/1/1
	 <p>II-48</p>	25	91	1/1/1/1

Tableau II-3 : Additions intermoléculaires des xanthates sur diverses oléfines

* : rendement basé sur l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde (rendement sur 3 étapes).

Xa = -SC(=S)OEt.

Dans ce tableau, les molécules numérotées non soulignées (non décrites dans la partie expérimentale) ont été synthétisées par Fabien Gagosz lors de son travail de thèse.⁹⁷

On peut noter que de nombreux groupements fonctionnels usuels sont tolérés sur le piège oléfinique. Les transformations sont réalisées dans des conditions neutres compatibles avec différents groupes fonctionnels.

Afin de démontrer tout le potentiel de cette nouvelle approche, des transformations ioniques et radicalaires permettant de valoriser une partie des adduits formés ont été réalisées.

4. Transformations ioniques ou radicalaires¹¹⁶

a. Par voie ionique

Les transformations ioniques permettent d'éliminer la fonction xanthate dont la présence n'est pas toujours désirée sur la structure du produit d'addition radicalaire.

Ainsi, le diméthyle acétal **II-49** peut être obtenu avec un rendement de 72% en chauffant au reflux une solution du composé **II-27** dans du méthanol, en présence d'une quantité catalytique d'acide camphorsulfonique (*Schéma II.38*). Il est intéressant de noter que cette transformation correspond en fait à une réaction de *trans*-acétalisation permettant d'échanger les groupements acétate et xanthate par deux groupements méthoxy. Le nouveau composé **II-49** possédant une fonction aldéhyde masquée, représente un intermédiaire synthétique pratique pour accéder à des structures trifluorométhylées plus complexes.

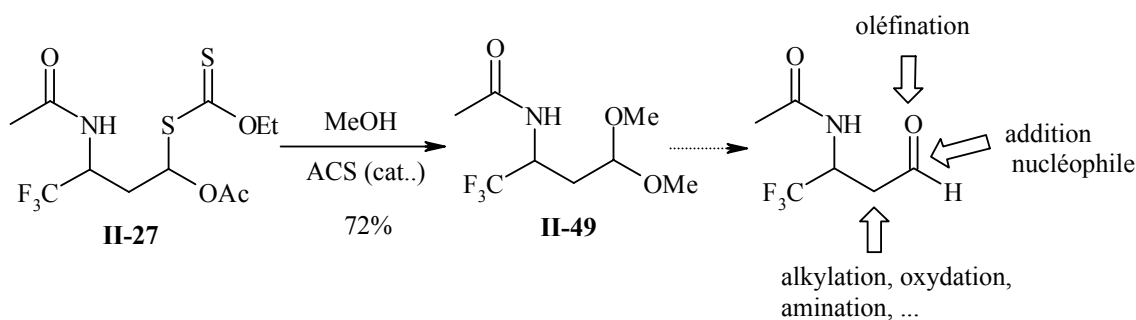


Schéma II-38 : Transformation de l'adduit **II-27**

Alternativement, la fonction xanthate des adduits **II-37**, **II-38** et **II-39** peut être éliminée par simple chauffage au reflux du chlorobenzène (*Schéma II.39*). Cette transformation ionique est favorisée par la présence de l'atome d'azote du groupement pyrrolidinone qui exacerbe la nucléofugacité du groupe xanthate. Elle mène de manière quantitative à la formation d'énamides **II-50**, **II-51** et **II-52** sous forme d'un seul isomère de configuration *trans*.

¹¹⁶ Dans cette partie, les molécules numérotées non soulignées ont été synthétisées par Fabien Gagosz lors de son travail de thèse.

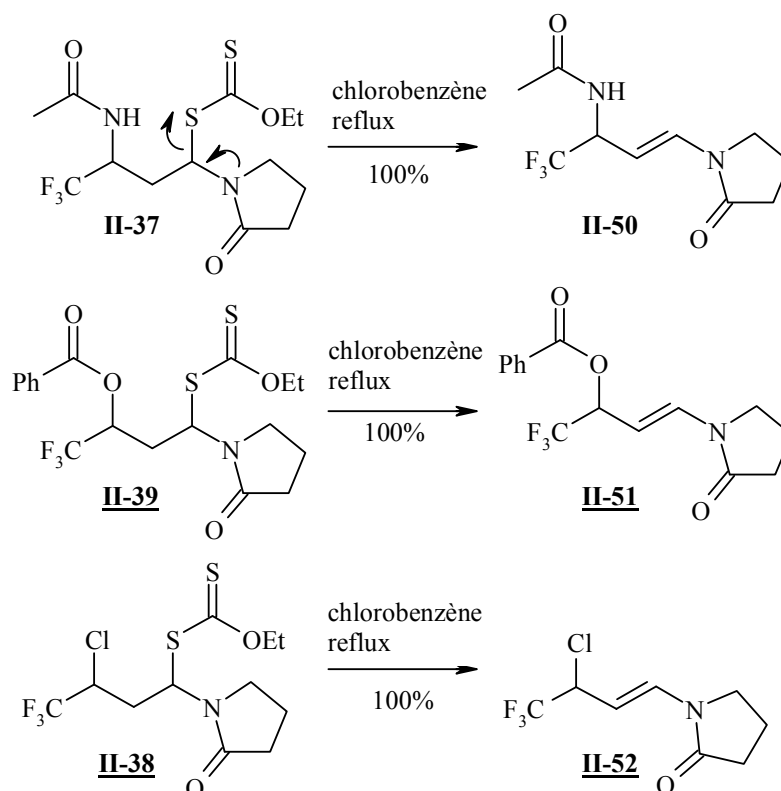


Schéma II-39 : Transformations des adduits **II-37**, **II-38** et **II-39**

Nous verrons par la suite que les adduits **II-50** et **II-51** s'avèrent être très intéressants dans la synthèse de dérivés de la trifluoroalanine et de l'acide lactique.

Enfin, si une solution de TBAF dans le THF est ajoutée au produit **II-20** mis en solution dans le THF, il en résulte la formation de l'alcène **II-53** avec un rendement de 54% (Schéma II.40).¹¹⁷ L'utilisation du xanthate **II-54** permet d'obtenir de meilleurs rendements ; 83% de rendement pour l'addition radicalaire (2 diastéréoisomères dans un rapport 0,6/0,4) et 74% pour la deuxième étape.

¹¹⁷ Cette méthode s'est révélée générale pour l'introduction de groupes allyliques à partir de xanthates : Briggs, M. E. ; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, 2, 334.

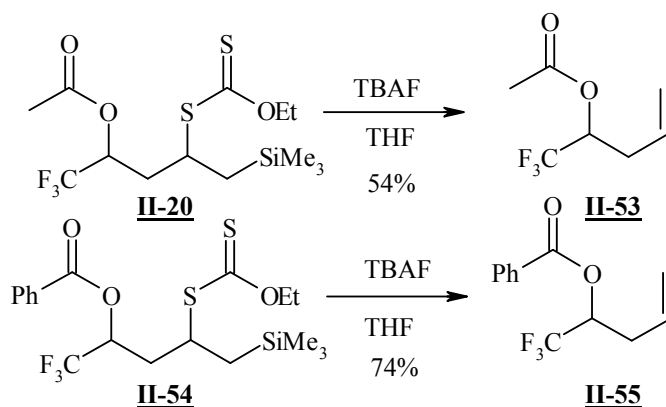


Schéma II-40 : Transformations des adduits **II-20** et **II-54**

b. Par voie radicalaire

La présence de la fonction xanthate sur l'ensemble des adduits peut être mise à profit pour réaliser de nouvelles transformations radicalaires. Le xanthate adduit **II-43** est par exemple suffisamment activé pour réaliser une nouvelle réaction d'addition intermoléculaire. Le chauffage de l'un de ses deux isomères en présence de triméthylsilane d'allyle ou de diéthylacétate de vinyle et d'une quantité sous-stoechiométrique de peroxyde de dilauroyle permet d'obtenir les nouveaux adduits radicalaires **II-56** et **II-57** avec des rendements respectifs de 72% et 40% (*Schéma II.41*).

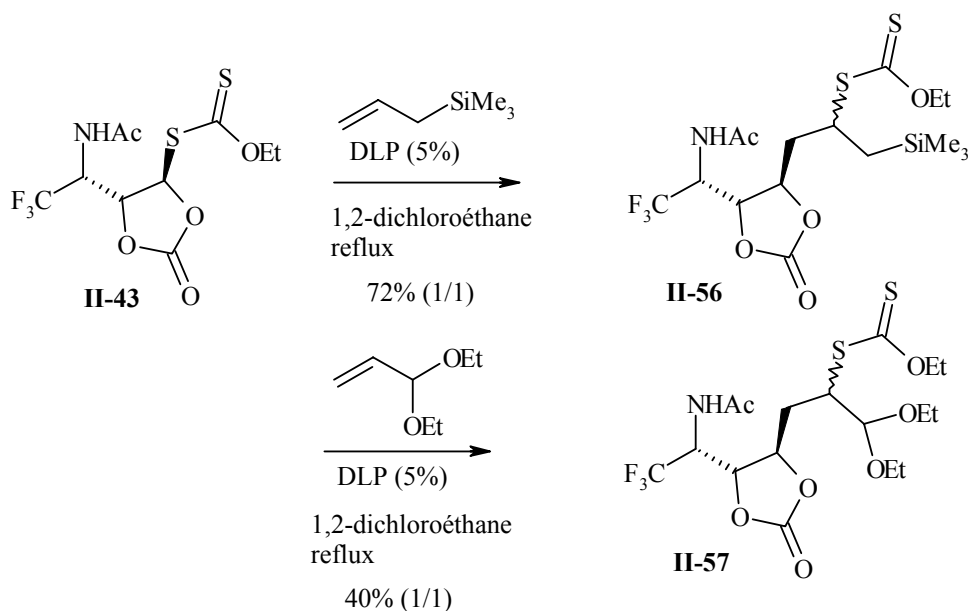


Schéma II-41 : Nouvelles additions radicalaires sur l'adduit **II-43**.

On peut noter que l'étape d'addition radicalaire est totalement diastéréosélective : la forme plane du groupement carbonate cyclique impose une attaque du radical par la face la

moins encombrée de la molécule ; c'est-à-dire par la face opposée à celle portant le groupement 2-trifluorométhyle éthylamine.

Cette transformation radicalaire, qui permet d'obtenir des composés hautement fonctionnalisés avec un haut degré de sélectivité, est très attrayante d'un point de vue synthétique puisqu'elle correspond formellement à une double réaction d'addition intermoléculaire à partir du xanthate **II-07**.

De manière alternative, le groupement xanthate peut être utilisé pour réaliser des transformations radicalaires sans transfert du groupe xanthate.

A titre d'exemple, la mise en réaction des adduits **II-31** et **II-32** dans des conditions de cyclisation radicalaire permet de former les indolines **II-58** et **II-59** avec de bons rendements de 90 et 60% (Schéma II.42).

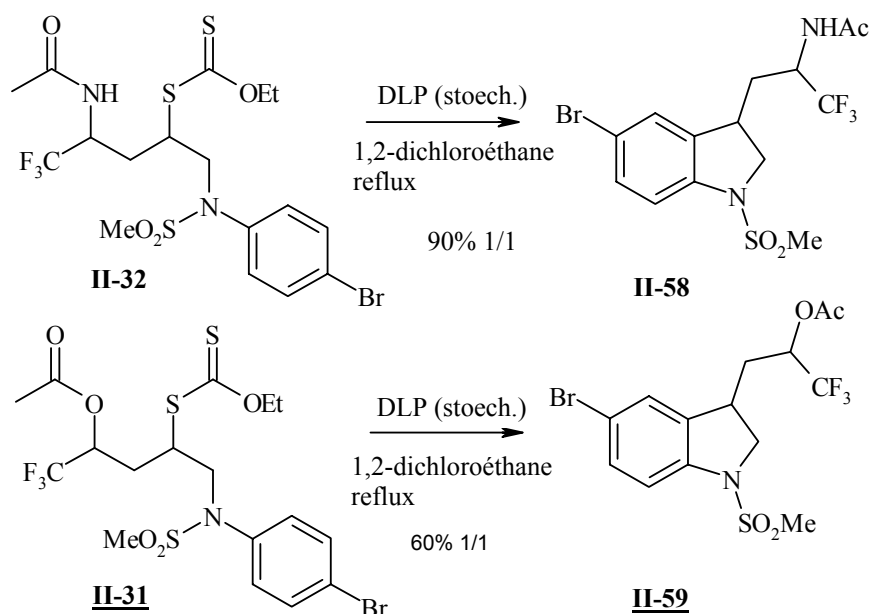


Schéma II-42 : Formation des indolines **II-58** et **II-59** par cyclisation radicalaire

Dans ce cas, l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de peroxyde est nécessaire afin d'effectuer la réaromatisation du système après addition du radical sur le noyau aromatique.¹¹⁸

La réduction radicalaire de la fonction xanthate peut également être réalisée dans des conditions réactionnelles très douces sans utiliser d'hydrure métallique. L'utilisation de l'isopropanol comme solvant dans des conditions radicalaires peut en effet jouer un rôle de donneur d'hydrogène et permettre une réduction efficace du groupement xanthate.¹¹⁹ Le

¹¹⁸ Ly, T. M. ; Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.

¹¹⁹ Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.

traitement des différents adduits **II-24**, **II-35**, **II-25**, **II-47** et **II-48** en solution dans l'isopropanol par une quantité stoechiométrique de DLP permet ainsi d'obtenir les composés **II-60**, **II-61**, **II-62**, **II-63** et **II-64** avec de bons rendements (*Schéma II.43*).

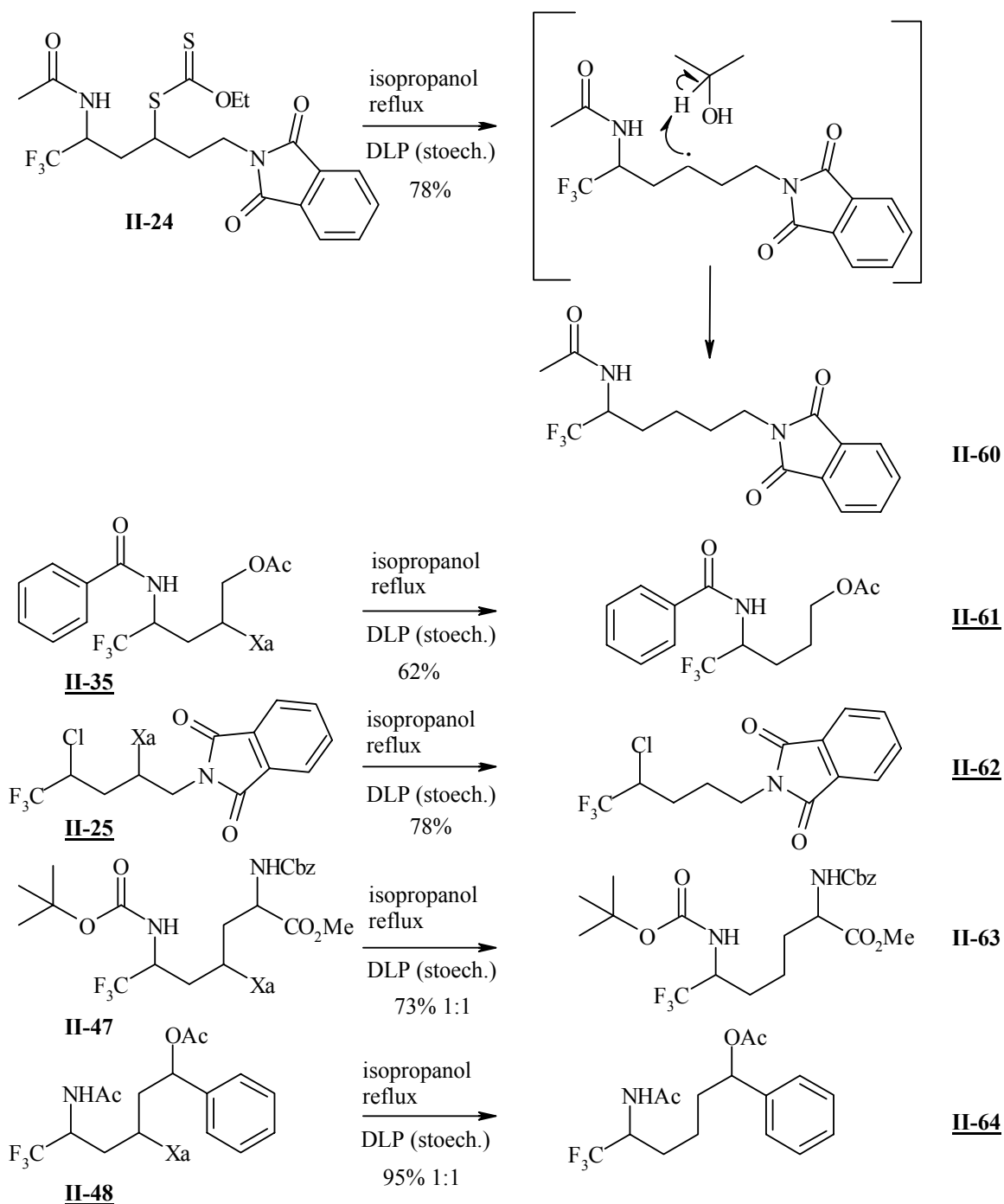


Schéma II-43 : Réduction de la fonction xanthate dans l'isopropanol

Il est intéressant de noter que l'adduit **II-60** possède deux amines protégées de manière différente : l'une sous forme d'acétamide, l'autre sous forme de phthalimide. Ceci permettrait donc d'envisager des transformations sélectives sur ce composé.

Quant aux adduits **II-63** et **II-64**, ils pourraient subir des transformations supplémentaires et permettre d'accéder à des composés de type 3-amino-2-oxo-7-trifluorométhyl-azépane ou pipéridines trifluorométhylées. Ces applications seront présentées dans un paragraphe ultérieur.

5. Réaction de dimérisation

En essayant de réaliser une addition directe du radical issu du xanthate **II-09** sur le noyau aromatique, une réaction inattendue a pu être observée. En effet, l'addition d'une quantité stoechiométrique de DLP à une solution de ce xanthate dans le chlorobenzène au reflux permet d'obtenir le dimère **II-65** sous forme de deux diastéréoisomères avec un rendement de 66% (Schéma II.44).

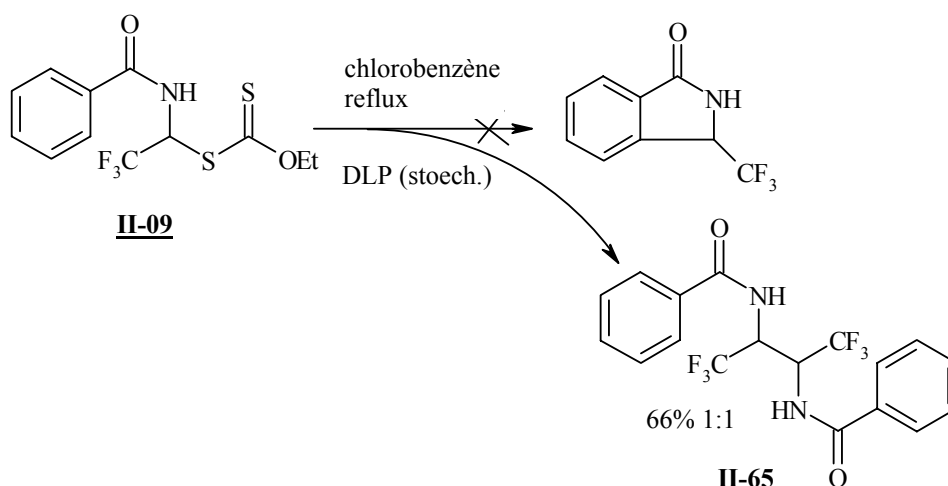


Schéma II-44 : Réaction de dimérisation du xanthate **II-09**

Cette réaction de dimérisation est particulièrement surprenante puisqu'elle n'est observée que très rarement avec les xanthates. La même dimérisation est observée pour le xanthate possédant le groupement acétamide (rendement de 79%, 2 diastéréoisomères dans un rapport 7/5). Cependant, elle n'est pas limitée au xanthate **II-09** puisque la même réaction de dimérisation a pu être observée avec le xanthate **II-12** (Schéma II.45).

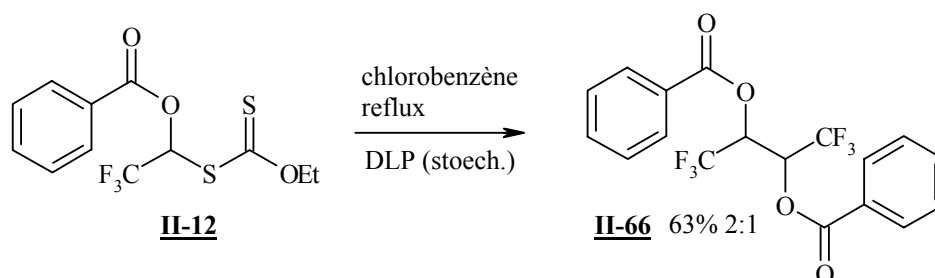


Schéma II-45 : Réaction de dimérisation du xanthate **II-12**

Ce dernier dimère donne un simple accès au 1,1,1,4,4,4-hexafluoro-2,3-butanediol protégé, dérivé peu accessible habituellement.¹²⁰

La formation de ces dimères est d'autant plus surprenante que les rendements en dimérisation sont bons. La forte proportion de homo-dimère dans un milieu qui contient en principe d'autres espèces radicalaires paraît anormale. Cette sélectivité particulière de formation de dimère a déjà été observée lorsque des radicaux stabilisés, tels que le radical benzyle, sont générés par la chimie radicalaire des xanthates.¹²¹ L'équipe de Vidal¹²² a récemment rapporté la formation quantitative de composés dimères dibenzyliques hautement substitués obtenus à partir d'un xanthate et d'une quantité stoechiométrique de peroxyde. Ces observations suggèrent un mécanisme impliquant le processus de transfert du xanthate et s'éloignant de la méthode générale des réactions de type Kharasch ou des réactions par transfert de groupe. Le mécanisme vraisemblable de la réaction est présenté dans le schéma II.46. La décomposition du peroxyde de dilauroyle engendre des radicaux undécyles. Ceux-ci s'additionnent rapidement sur le groupement thiocarbonyle du xanthate pour engendrer **II** et disparaissent ensuite du milieu. La réaction inverse est possible mais est très lente comparée à la fragmentation qui mène au radical **III**, puisque celui-ci est davantage stabilisé qu'un simple radical undécyle. Seuls 3 radicaux différents subsistent donc dans le milieu : le radical **III** et les radicaux tertiaires **II** et **V**. Ces deux derniers sont stabilisés par 3 hétéroatomes, avec aucune possibilité de disproportionner, et sont trop encombrés. Ils ne participent donc pas de façon significative dans des couplages radical-radical. C'est pourquoi les radicaux **III** formés subissent un homo-couplage pour engendrer le dimère **IV** observé.

¹²⁰ (a) Crabtree, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5599. (b) Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2935.

¹²¹ Guindeuil, S. ; Moutrille, C. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. Résultats non publiés.

¹²² Alajarin, M. ; Vidal, A. ; Ortin, M. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4282.

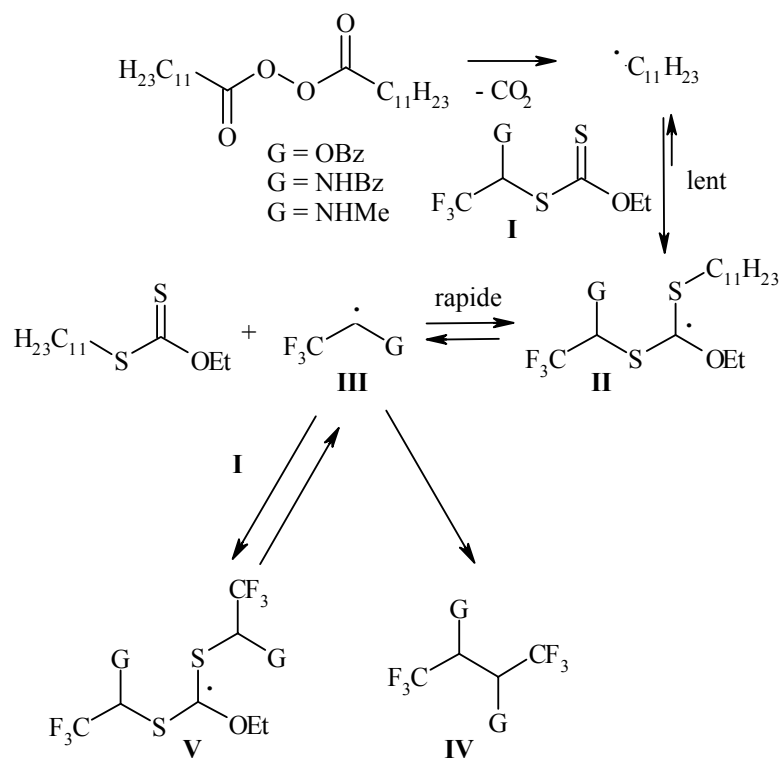


Schéma II-46: Mécanisme de formation du dimère

La présence du xanthate dans le milieu assure une faible quantité de radicaux réactifs dans le milieu. Les radicaux, tels que **II** et **V** sont peu stabilisés et donc peu viables. C'est pourquoi une forte concentration de radicaux stabilisés est observée pour donner l'homo-dimère **IV**. Une telle régulation de la concentration des différents radicaux présents dans le milieu n'existe pas dans le cas des réactions de type Kharasch, où l'échange (généralement d'halogénures ou de chalcogènes) a lieu en une seule étape. Dans notre cas, les deux étapes d'addition - fragmentation, combinées avec la haute radicophilie du groupement thiocarbonyle, permettent d'avoir un processus de transfert de radicaux autorégulé très puissant.

Quoiqu'il en soit, les composés dimériques sont intéressants d'un point de vue synthétique puisqu'ils pourraient être utilisés, après une étape éventuelle de déprotection, comme synthons dans la construction de nouveaux ligands de métaux de transition (Schéma II.47).

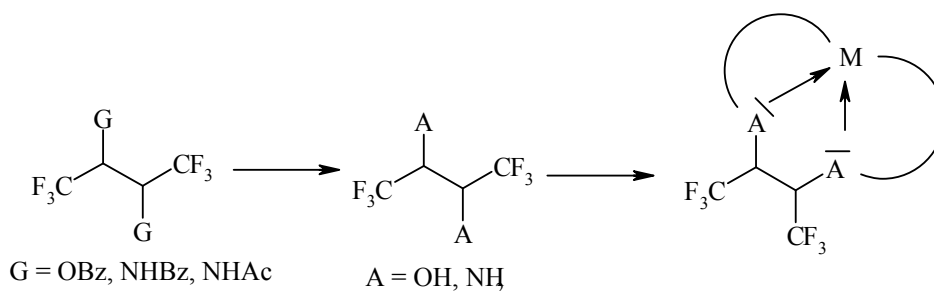


Schéma II-47 : Possibilité d'utilisation des composés dimères
pour la construction de ligands de métaux de transition

6. Vers la synthèse de nouveaux xanthates

D'autres motifs peuvent être particulièrement intéressants pour la synthèse de nouveaux composés biologiquement actifs.

a. le motif α -thio trifluorométhyle

Le motif α -thio trifluorométhyle paraît tout aussi intéressant que les motifs α -amino, α -hydroxy et α -chloro trifluorométhyles. La synthèse du xanthate α -thio trifluorométhyle peut être envisagée à partir du même réactif utilisé pour la synthèse des xanthates précédents. Le schéma II.48 présente la synthèse, à partir de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde, de l'alcool **II-67** ; l'obtention du dérivé chloré **II-68** est facile, mais la substitution de l'atome de chlore par le sel de xanthate s'est révélée difficile.

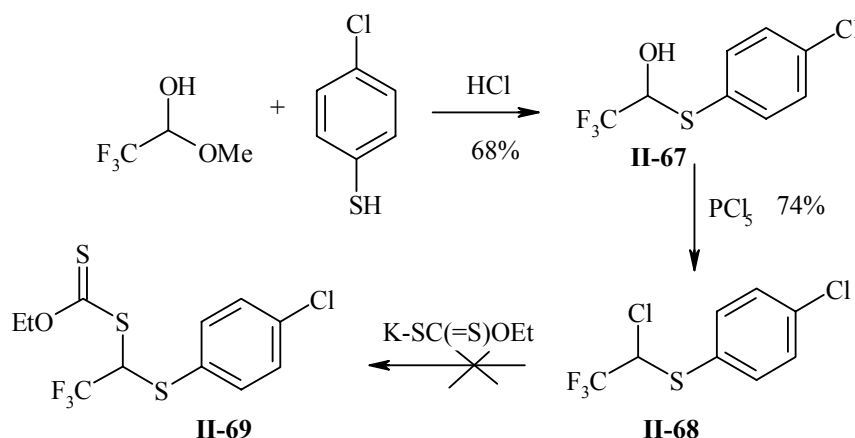


Schéma II-48 : Essai d'obtention du xanthate **II-69**

D'autres voies de synthèse ont été envisagées : utilisant un mésylate au lieu d'un dérivé chloré ; en utilisant le xanthate chloré **II-13** (pour effectuer la substitution nucléophile du chlore avec un sel sodé de benzénethiol) ; en partant du 1-trifluoro-2-iodo-

éthane (pour tester la substitution de l'iode à l'aide d'un sel de thiophénolate de sodium¹²³). Mais aucune n'a permis d'aboutir au xanthate souhaité.

Le manque de temps ne nous ayant pas permis d'approfondir cette étude, la possibilité d'obtenir un motif α -thio trifluorométhylé reste particulièrement intéressante et devrait être plus approfondie.

b. le motif α -carboxy trifluorométhyle

Il est également possible d'envisager des réactions d'additions intermoléculaires avec des xanthates portant le groupement acide carboxylique, ou un équivalent masqué. La meilleure solution est sans aucun doute de trouver un équivalent masqué du groupement acide carboxylique, les réactifs de départ tels que l'acide trifluorolactique étant d'un coût très élevé.

Nous nous sommes donc tout d'abord intéressés à la formation du xanthate **II-70** (Schéma II.49). A partir du méthylfuran, il est possible d'envisager une trifluoroacétylation, suivie d'une réduction du groupement carbonyle pour obtenir ensuite le composé chloré **II-72**. La substitution de l'atome de chlore par le groupement dithiocarbonate est difficile dans les conditions normales, il est donc nécessaire d'ajouter du sel d'iodure de sodium pour déplacer tout d'abord l'atome de chlore par l'atome d'iode. Le xanthate **II-70** est alors obtenu avec un rendement de 80%.

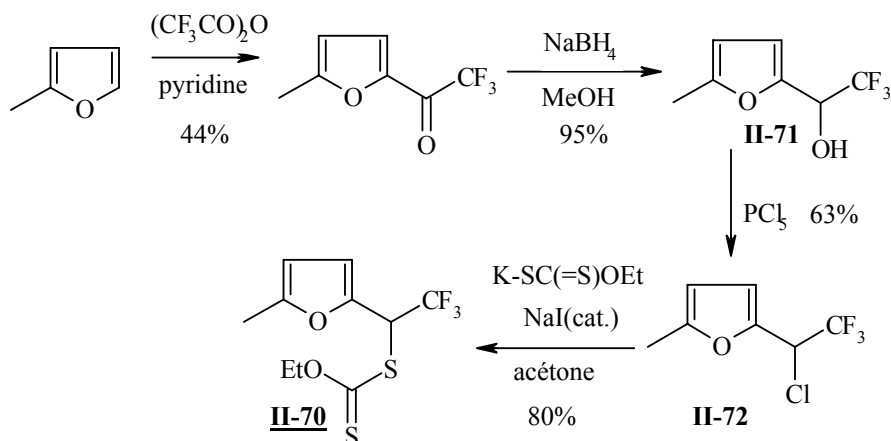


Schéma II-49 : Préparation du xanthate **II-70**

¹²³ (a) Touthkine, A. ; Aebisher, D. ; Clennan, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4966. (b) Filed, L. ; Sweetman, B. J. ; Bellas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 12, 624. (c) Uneyama, K. ; Momota, M. ; Hayashida, K. ; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5364.

Si l'addition intermoléculaire avec un piège oléfinique peut être réalisée, l'extension à une nouvelle méthode d'introduction du groupement α -carboxy trifluorométhyle serait réalisée puisque le furane est un équivalent masqué du groupement acide carboxylique.¹²⁴

Malheureusement, les essais d'additions sur divers pièges oléfiniques se sont révélés infructueux ; l'addition sur le triméthylsilane d'allyle, l'acétate d'allyle, ou la pent-1-ènone ne s'effectuent pas, même en présence d'un grand excès d'initiateur, ou encore en variant les conditions expérimentales (différentes concentrations, différentes températures).

Une autre voie d'accès a donc été envisagée. La synthèse du xanthate **II-73** peut être une autres solution (*Schéma II.50*), puisque le groupement aryle peut être de la même façon un équivalent masqué du groupe acide carboxylique.¹²⁵

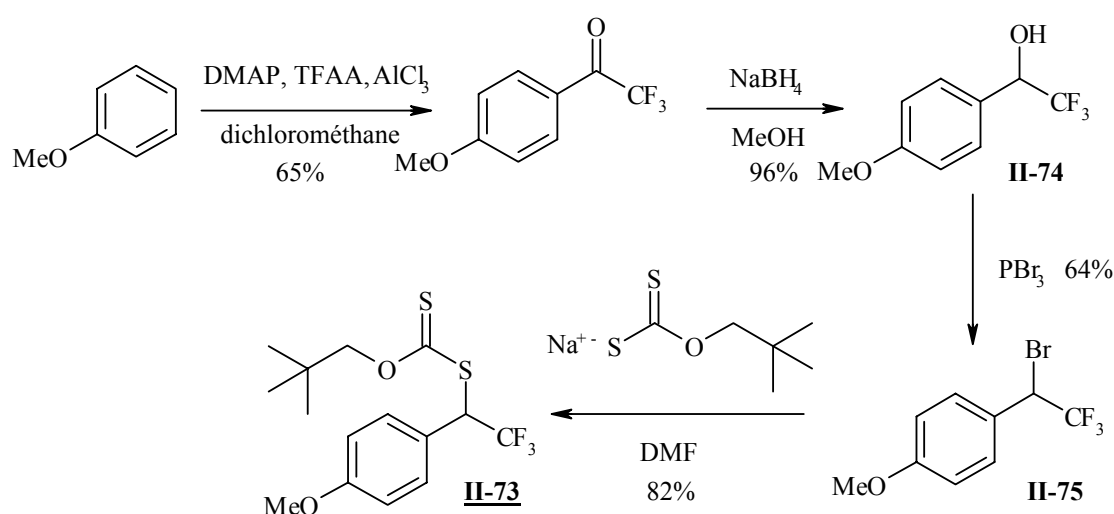


Schéma II-50 : Obtention du xanthate **II-73**

A partir de l'anisole, il est possible d'envisager une synthèse similaire à celle permettant d'obtenir le xanthate **II-70**. Le choix d'utiliser le dérivé bromé **II-75** a été effectué après plusieurs essais infructueux de substitution du dérivé chloré par le sel de xanthate. De plus, la substitution du dérivé bromé par le sel de xanthate se faisant très lentement, il est nécessaire de choisir un sel de xanthate qui soit très stable ; c'est pour cette raison que nous avons choisi d'utiliser le sel de *O*-néopentyle au lieu du sel d'éthylxanthogénate de potassium. Avec ce sel de *O*-néopentylxanthogénate de sodium, la

¹²⁴ (a) Bodurov, C. C. ; Boyer, B. D. ; Brennan, J. ; Bunnell, C. A. ; Burks, J. E. ; Carr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2321. (b) Zhou, W.-S. ; Lu, Z.-H. ; Wang, Z.-M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 31, 1467. (c) Kusakabe, M. ; o, Y. ; Kobayashi, Y. ; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1989**, 23, 2085.

¹²⁵ (a) Danishefsky, S. ; Kato, N. ; Askin, D. ; Kerwin, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 360. (b) O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **1989**, 43, 371.

réaction est terminée après 10 jours de réaction à température ambiante dans le DMF, et le rendement est de 82%.

Malheureusement, l'essai d'addition radicalaire de ce xanthate sur l'oct-1-ène n'a pas été plus probant que les essais précédents. Le produit d'addition n'est pas détecté, même à haute température en utilisant le peroxyde de di-*tert*-butyle comme amorceur.

Ces essais infructueux d'addition radicalaire sont sans doute dus à l'encombrement des molécules choisies, mais également, à la stabilité du radical formé (mésomérie importante avec l'aromatique), si le radical se forme en α du CF₃. Dans la littérature, seule l'équipe de Okano¹²⁶ a réussi récemment l'addition du radical trifluorométhyl benzyle dérivé du bromure d'aryltrifluoroéthyle sur des oléfines terminales, en présence de CuCl et d'hydruure de tributylétain comme initiateur. Il est cependant nécessaire de remarquer que les pièges oléfiniques utilisés sont peu variés et que les rendements des réactions sont très aléatoires.

Suite à ces observations, l'étude d'une nouvelle méthode pour l'introduction du motif α -carboxy trifluorométhyle n'a pas été poursuivie.

La voie de synthèse des précurseurs radicalaires n'a pas permis de préparer des xanthates comportant en α du trifluorométhyle un groupement thiol ou acide carboxylique.

Cependant, afin de mettre davantage en valeur la nouvelle méthode d'introduction des groupements α -amino, α -hydroxy, et α -chloro trifluorométhyles, il nous a paru nécessaire de l'appliquer en proposant des accès intéressants à des hétérocycles trifluorométhylés variés.

C. Application : synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés

1. Obtention d'un azépane

Dans son étude sur les radicaux cyclopropylacyles, Markus Heinrich¹²⁷ a étudié durant son stage postdoctoral la possibilité de synthétiser le lactame **I** (*figure II.8*), dont la

¹²⁶ Okano, T. ; Sugiura, H. ; Fumoto, M. ; Matsubara, H. ; Kusukawa, T. ; Fujita, M. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *114*, 91.

¹²⁷ Heinrich, M. R. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4969.

structure fait partie d'une famille de molécules d'une grande importance à l'heure actuelle : les inhibiteurs de vasopeptidase¹²⁸ (Figure II.8).

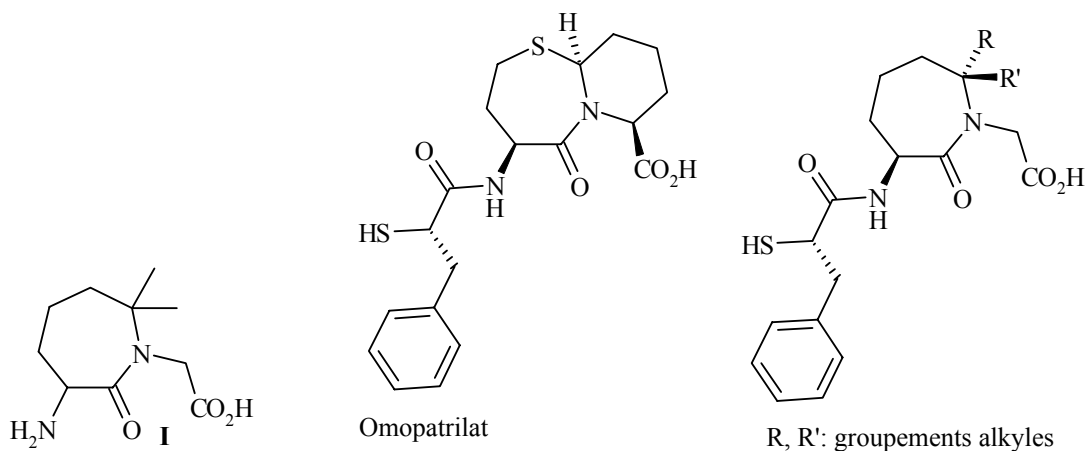


Figure II-8 : Lactame I, et inhibiteurs de vasopeptidase

Les inhibiteurs de vasopeptidase jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire, et un grand nombre de groupes pharmaceutiques sont engagés dans la découverte de tels agents. L'omopatrilat est un agent antihypertension puissant qui possède une structure bicyclique mercaptoacétyle. L'étude de nouveaux analogues potentiels ayant le même squelette paraît très attrayante. En poursuivant l'étude, Markus Heinrich eut l'idée de faire apparaître un groupement perfluoroalkyle sur le squelette du lactame; c'est la raison pour laquelle il a essayé de synthétiser le lactame **II-67** à partir du xanthate connu **II-08** (Schéma II.51).

¹²⁸ (a) Singh, J. ; Kronenthal, D. R. ; Schwinden, M. ; Godfrey, J. D. ; Fox, R. ; Vawter, E. J. ; Zhang, B. ; Kissick, T. P. ; Patel, B. ; Mneimne, O. ; Humora, M. Papaioannou, C. G. ; Szymanski, W. ; Wong, M. K. Y. ; Chen, C. K. ; Heikes, J. E. ; DiMarco, J. D. ; Qiu, J. ; Deshpande, R. P. ; Gougoutas, J. Z. ; Mueller, R. H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3155. (b) Robl, J. A. ; Sieber-McMaster, E. ; Sulsky, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8985. (c) Robl, J. A. ; Sulsky, R. ; Sieber-McMaster, E. ; Ryono, D. E. ; Cimarusti, M. P. ; Simpkins, L. M. ; Karanewsky, D. S. ; Chao, S. ; Asaad, M. M. ; Seymour, A. A. ; Fox, M. ; Smith, P. L. ; Trippodo, N. C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 305. (d) Kinder, F. R. ; Wattanasin, S. ; Versace, R. W. ; Bair, K. W. ; Bontempo, J. ; Green, M. A. ; Lu, Y. J. ; Marepalli, H. R. ; Philipps, P. E. ; Roche, D. ; Tran, L. D. ; Tran, L. D. ; Wang, R. M. ; Waykole, L. ; Xu, D. D. ; Zabrudoff, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2118.

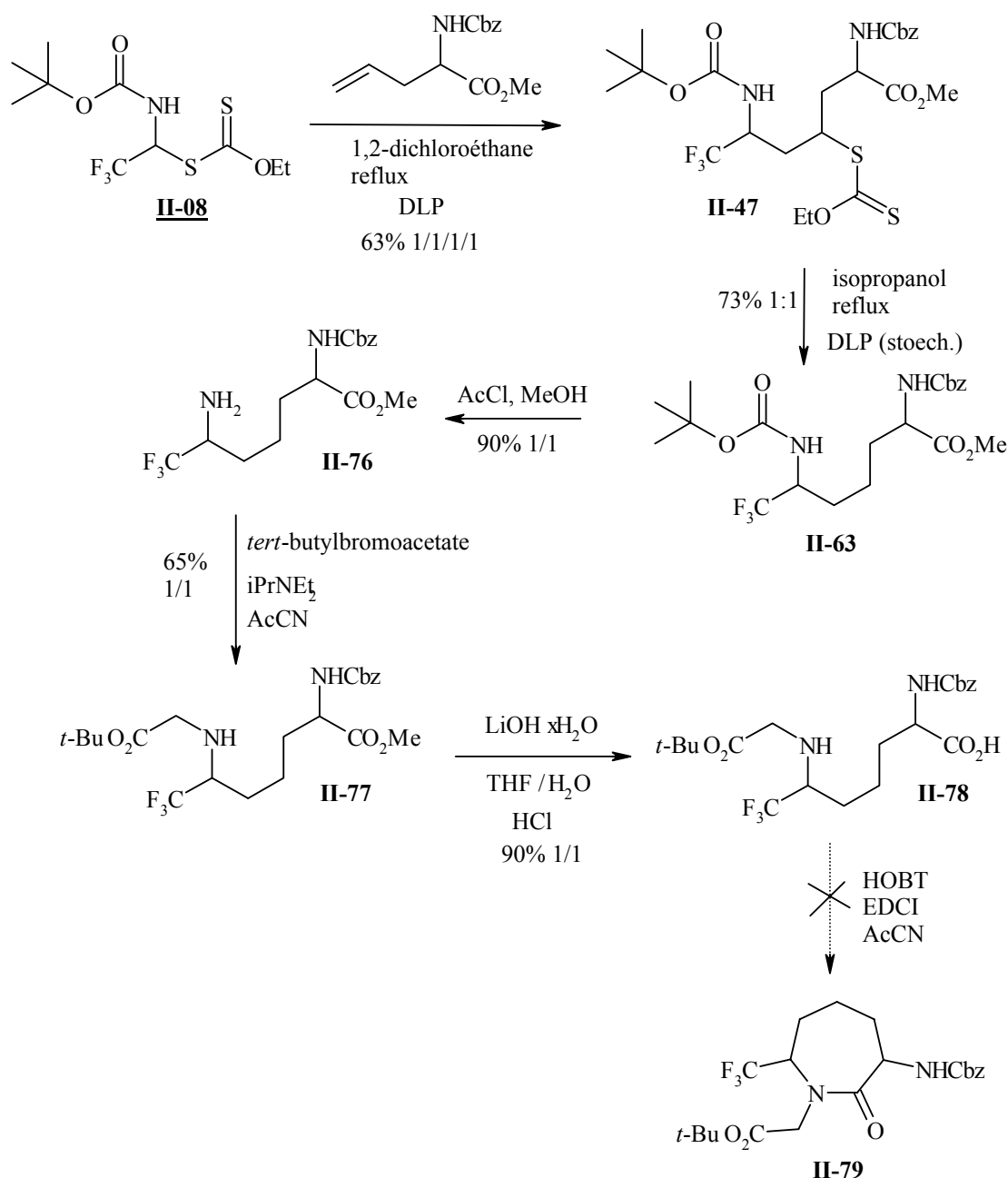


Schéma II-51 : Synthèse d'un dérivé azépane

Ainsi, l'addition du xanthate **II-08** sur le glycinate d'allyle protégé permet l'obtention de l'adduit **II-47** qui, après réduction du groupement xanthate dans les conditions déjà utilisées, subit une séquence de déprotection - protection afin d'engendrer le composé **II-78**. Ce composé est alors prêt pour la cyclisation finale. Malheureusement, après de nombreux essais (et un certain manque de temps...), il n'a pas été possible de réaliser la cyclisation (l'essai principal étant la mise en solution du composé **II-78**, d'hydrochlorure de 1-ethyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]carbodiimide (EDCI) et de

hydroxybenztriazole (HOBT) dans l'acétonitrile). Cette étude mériterait d'être poursuivie puisque la littérature propose de nombreuses références sur la lactamisation de ce type de composés.

2. Nouvelle voie de synthèse de pipéridines

L'importance des dérivés hétérocycliques azotés dans l'industrie pharmaceutique implique la découverte de nouvelles méthodes pour leur construction.¹²⁹

Le cycle pipéridinique fait partie d'un grand nombre de structures d'alkaloïdes naturels. L'équipe de Watson a révélé que durant ces dix dernières années, environ 1000 composés pipéridines étaient mentionnés dans des études cliniques et précliniques,¹³⁰ rendant les pipéridines comme des agents thérapeutiques de grande importance.¹³¹

La synthèse de pipéridines peut être réalisée à partir de pipéridones, mais aussi à partir de processus intramoléculaires mettant en jeu des substitutions nucléophiles, des expansions de cycles, des réactions de métathèses, des réactions d'aza Diels-Alder, de cyclisation radicalaire, de couplage au palladium, ... Une revue écrite par Weintraub résume parfaitement les différentes synthèses actuellement disponibles.¹³²

Dans cet article, Weintraub souligne l'intérêt actuel concernant l'introduction de nouveaux substituants sur les hétérocycles azotés. Ainsi, le groupe trifluorométhyle a fait l'objet de nouvelles synthèses de β -lactames, d'aziridines, de quinolines et de pipéridinones trifluorométhylées.¹³³ A titre d'exemple, l'équipe de Langlois¹³⁴ a rapporté une synthèse de pipéridines utilisant comme étape clé une réaction de métathèse (*Schéma II.52*). La préparation de l'homoallylamine trifluorométhylée **I** est effectuée à partir de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde connu ; l'adduit est ensuite alkylé par le bromure d'allyle pour ensuite réaliser la réaction de métathèse avec les différents catalyseurs de Grubbs.

¹²⁹ Jones, G. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Katritzky, A. R. ; Rees, C. W. ; Scriven, E. F. V. ; Eds; Elsevier Science, Oxford, **1997**, 5, 167.

¹³⁰ Watson, P. S. ; Jiang, B. ; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679.

¹³¹ Balasubramanian, M. ; Keay, J. G. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Katritzky, A. R. ; Rees, C. W. ; Scriven, E. F. V. ; Eds; Elsevier Science, Oxford, **1997**, 5, 245.

¹³² Weintraub, P. M. ; Sabol, J. S. ; Kane, J. M. ; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953.

¹³³ (a) Abouabdellah, A. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. *Synlett* **1996**, 399. (b) Abouabdellah, A. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Nga, T. T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8826. (c) Crousse, B. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5009. (d) Crousse, B. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5765. (e) Crousse, B. ; Narizuka, S. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, 679.

¹³⁴ Gille, S. ; Ferry, A. ; Billard, T. ; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8932.

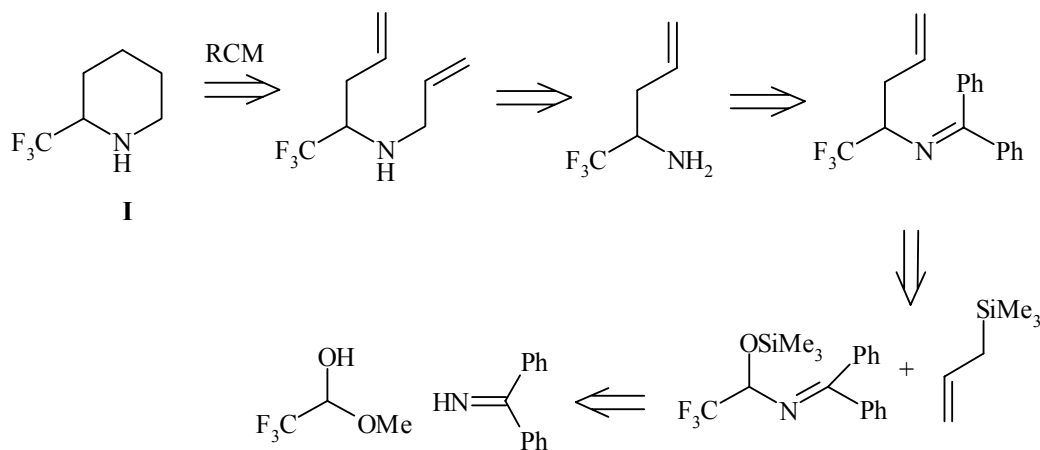


Schéma II-52 : Rétrosynthèse d'une pipéridine trifluorométhylée

Cette synthèse souffre cependant d'une limitation due aux étapes de protection/déprotection permettant l'accès aux substrats. L'équipe de Bonnet-Delpon¹³⁵ suggère une méthodologie permettant un accès aux amines trifluorométhylées convenablement substituées, et leur cyclisation correspondante par réaction de métathèse. L'utilisation de l'aldimine trifluorométhylée évoquée au début du chapitre (**B. Nouvelles approches de dérivés trifluorométhylés a. méthodes connues spécifiques aux dérivés α -aminotrifluorométhylés**) leur a permis de synthétiser les trifluorométhylamines homoallyles correspondantes (*Schéma II.53*). Ces dernières sont soumises à une *N*-allylation, autorisant l'accès aux amines doublement insaturées. La synthèse de ces amines doublement insaturées peuvent être réalisées en une seule étape et les rendements sont bons. Les produits de bis-allylation sont ensuite mis en jeu dans une réaction de métathèse. Le *schéma II.53* prend comme exemple l'utilisation de bromure d'allyle, mais la méthode est également réalisable sur d'autres partenaires allyliques, rendant l'accès à des dérivés pipéridines trifluorométhyles variés (substitutions en position 2, 4).

¹³⁵ Magueur, G. ; Legros, J. ; Meyer, F. ; Ourévitch, M. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1258.

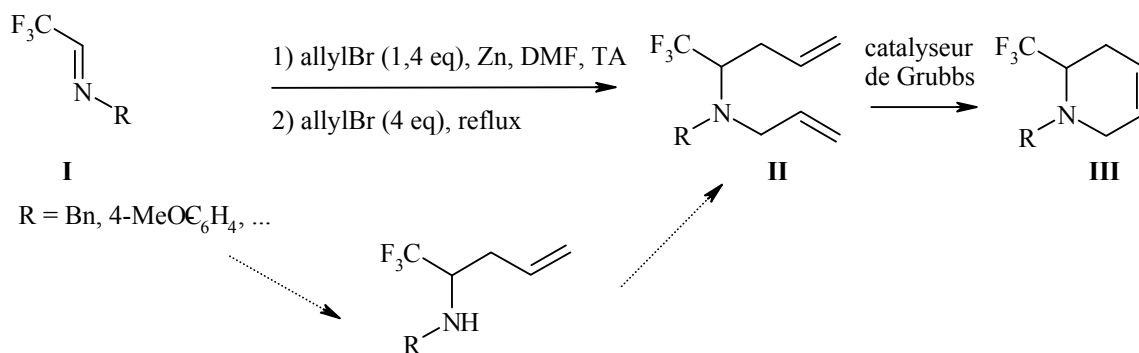


Schéma II-53 : Synthèse « one pot » d'amines doublement insaturées trifluorométhylées et cyclisation par réaction de métathèse

Au laboratoire, la synthèse de pipéridines substituées a déjà fait l'objet d'une étude approfondie par Julien Pothier.¹³⁶ Nous nous sommes proposés de poursuivre cette étude en développant une nouvelle méthode de synthèse de pipéridines trifluorométhylées substituées en position 5, à partir de la méthode développée auparavant. Ainsi, à partir de l'adduit **II-48** obtenu par addition radicalaire du xanthate **II-07** sur le piège oléfinique **II-80**, il est possible de réaliser la réduction du xanthate pour obtenir l'adduit **II-64** (*Schéma II.54*). La cyclisation de cet adduit permet d'aboutir à la déhydropipéridine **II-81** qui, après réduction, permet d'accéder à la pipéridine **II-82** désirée. Il est important de remarquer que le groupement phényle peut être remplacé par n'importe quel groupement ; il suffit de synthétiser un autre piège oléfinique ouvrant ainsi un accès à des pipéridines variées. La synthèse est facile à mettre en œuvre, et la pipéridine pourrait être directement obtenue sans passer par le dérivé déhydro, en soumettant le composé réduit **II-64** à un milieu acide (acide acétique), au reflux de l'éthanol.

¹³⁶ Boivin, J. ; Pothier, J. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3701.

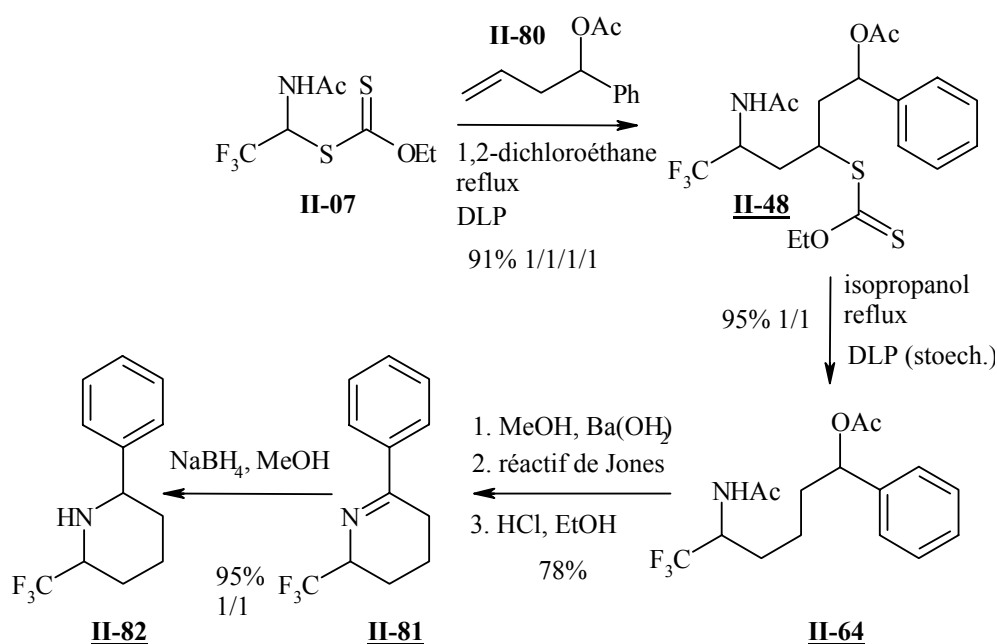


Schéma II-54 : Synthèse de pipéridine

Le passage par la déhydropypéridine est cependant intéressant car l'adduit **II-81** peut subir également des alkylations diverses offrant un accès à d'autres pipéridines variées.

Cette étude nécessite donc d'être poursuivie en réalisant la synthèse de diverses pipéridines trifluorométhylées, et en mettant à profit cette méthode pour la synthèse de molécules biologiquement actives.

D'autre part, il est également possible d'envisager, par cette même méthode, un accès à des pyrrolidines trifluorométhylées variées, en utilisant comme piège oléfinique l'acétate de vinyle et non d'allyle correspondant. Ces pyrrolidines ont un caractère tout aussi intéressant dans le domaine pharmacologique. De plus, il est possible d'utiliser les adduits **II-30** et **II-45** pour obtenir, après une série de transformations identiques aux précédentes, des pyrrolidines ou pipéridines, non substituées ; il serait alors toujours possible de réaliser une addition nucléophile sur le produit déhydro lors de l'avant-dernière étape (Schéma II.55).

En conclusion, ces premiers pas dans l'étude de la préparation de dérivés pipéridiniques et pyrrolidiniques trifluorométhylés nous ont permis de montrer l'intérêt de la formation de plusieurs adduits issus de notre méthodologie, notamment en chimie médicinale.

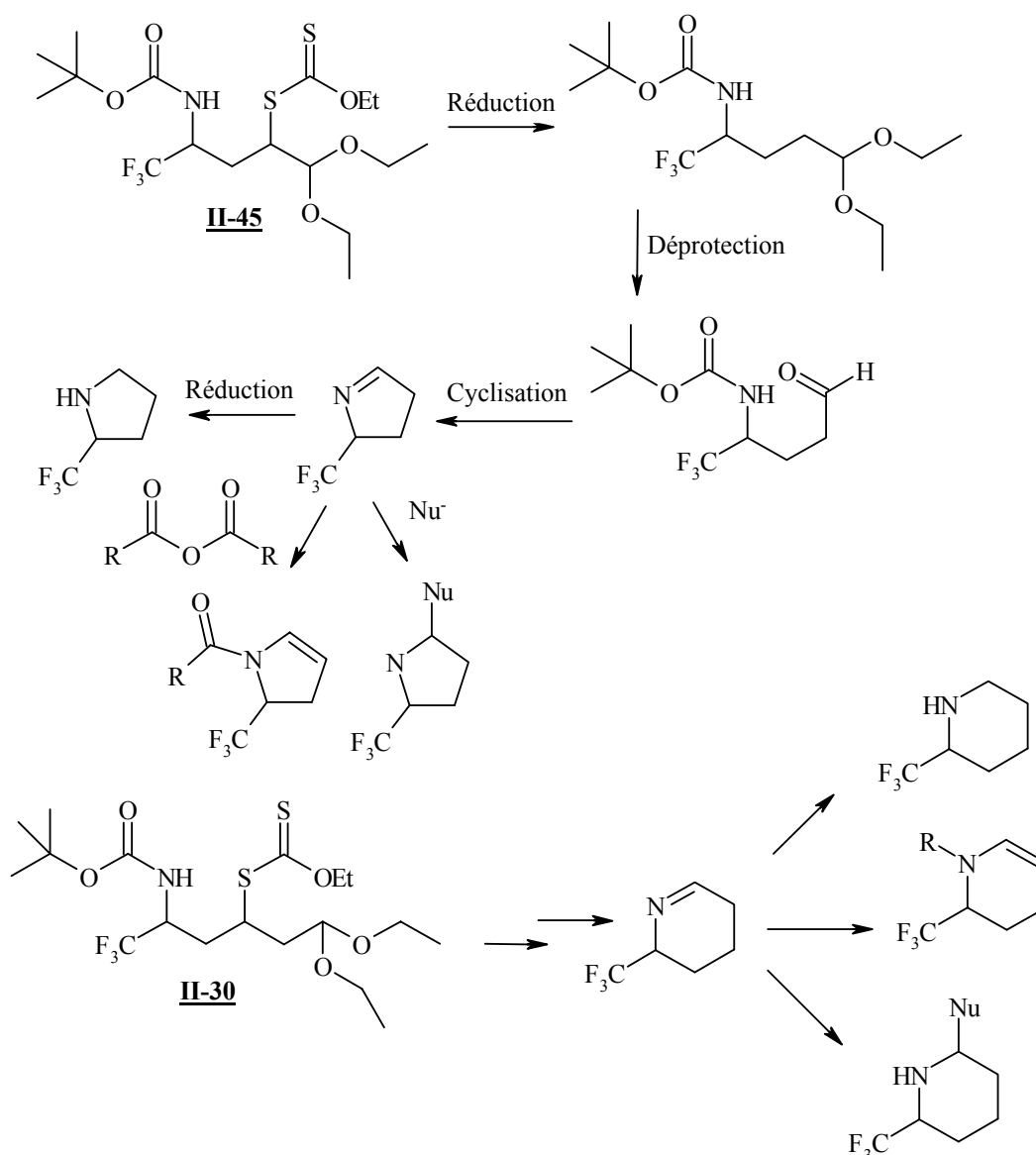


Schéma II-55 : Accès à diverses pyrrolidines et pipéridines trifluorométhylées

3. Nouvel accès à la trifluoroalanine, à l'acide trifluorolactique et aux analogues carbonylés

Les possibilités de transformation offertes par les adduits issus de l'addition sur divers pièges oléfiniques sont grandes. Dans ce chapitre, nous traiterons d'un nouvel accès aux dérivés de la trifluoroalanine et de l'acide trifluorolactique.

En chimie fluoro-bio-organique, le développement d'acides amino-fluorés et de leurs dérivés est un sujet de recherche très répandu ces dernières années.¹³⁷ Les propriétés

¹³⁷ (a) Hayashi, T. ; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1994**, 5, 955. (b) Kukhar, V. P. ; Soloshonok, V. A. *Fluorine-Containing Amino Acids*, Eds. ; John Wiley and Donst Ltd: Chichester, **1995**.

biologiques de ces dérivés et leur importance en chimie médicinale et bio-organique sont très détaillées dans la littérature.¹³⁸ La synthèse de dérivés de la trifluoroalanine a suscité l'intérêt de nombreux chercheurs (Schéma II.56). La méthode de Steglich¹³⁹ permettant la préparation de la trifluoroalanine par chauffage du méthoxy-méthyl-trifluorométhylloxazole en milieu acide a été employée et améliorée de nombreuses fois (Schéma II.56.a).¹⁴⁰ Une autre voie de synthèse des dérivés de la trifluoroalanine a été réalisée par oxydation du trifluorométhyl-allyl-benzamide par le permanganate de potassium (Schéma II.56.b).¹⁴¹ Un autre accès a également été réalisé à partir de l'ester benzylique de l'acide cyano-trifluoroéthyl-carbamique (Schéma II.56.c), par hydrolyse acide.¹⁴²

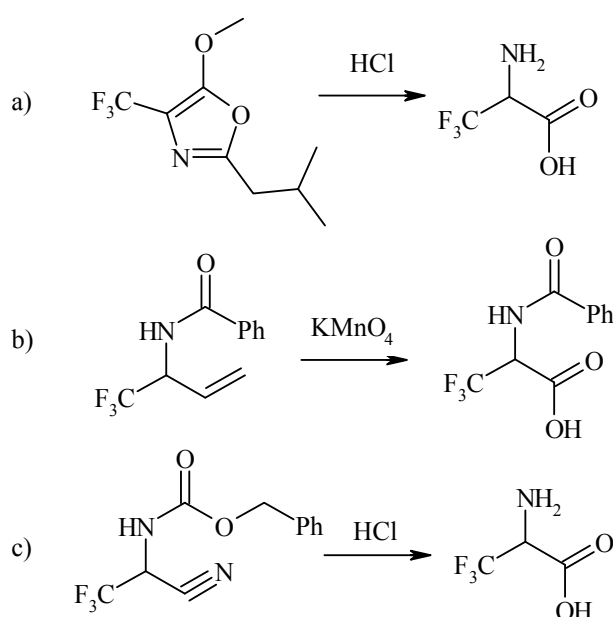


Schéma II-56 : Différentes synthèses de trifluoroalanines

Pour la synthèse des dérivés de l'acide trifluorolactique, il existe également différentes méthodes.¹⁴³ Uneyama décrit par exemple la préparation en 5 étapes du 2-benzoyloxy-3,3,3-trifluoropropanal à partir du 1,2-époxy-3,3,3-trifluoropropane *via* le

¹³⁸ (a) Soloshonok, V. A. ; Resnati, G. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1. (b) Ojima, I. ; McCarthy, J. R. ; Welch, J. T. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, **1996**, ACS Books, American Chemical Society, Washington, D. C. (c) Faraci, W. S. ; Walsh, C. T. *Biochemistry*, **1989**, 28, 431.

¹³⁹ Steglich, W. ; Hoefle, G. *Chem. Ber.* **1971**, 104, 1408.

¹⁴⁰ (a) Burger, K. ; Hubl, D. ; Gertitschke, P. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 27, 327. (b) Birger, K. ; Hoess, E. ; Gaa, K. ; Sewald, N. ; Schierlinger, C. *Naturforschung* **1991**, 46, 361.

¹⁴¹ (a) Weygand, F. ; Steglich, W. ; *Chem. Ber.* **1965**, 98, 487. (b) Weygand, F. ; Steglich, W. ; Oettmei, W. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 818. (c) Croft, A. K. ; Easton, C. J. ; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4119.

¹⁴² Weygand, F. ; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 808.

¹⁴³ Fessner, W. D. ; Goae, C. ; Jaeschke, G. ; Eyrisch, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 125.

réarrangement de Pummerer (*Schéma II.57.a*).¹⁴⁴ Dans la synthèse proposée par Petasis,¹⁴⁵ l'aldéhyde de l'acide trifluorolactique est obtenu de façon quantitative par ozonolyse de l'alcool allylique 1,1,1-trifluoro-4-phényl-3-butèn-2-ol (*Schéma II.57.b*).

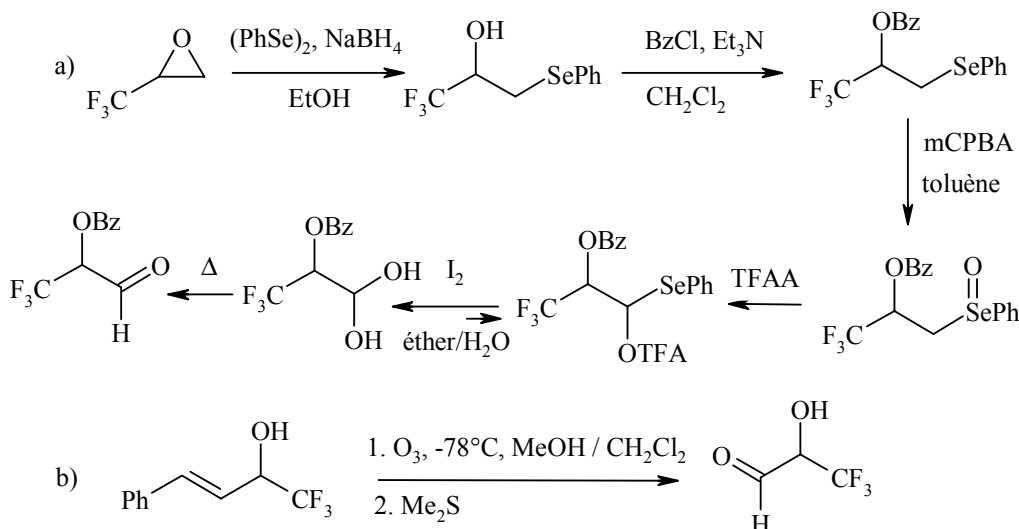


Schéma II-57 : Synthèses de dérivés de l'acide trifluorolactique

Finalement, des synthèses asymétriques pour ces différents dérivés ont été également décrites.¹⁴⁶ Aux dérivés acides de la trifluoroalanine et de l'acide lactique s'ajoutent les dérivés aldéhydes et alcools qui jouent un rôle tout aussi important dans le développement de molécules biologiquement actives.

Si de nombreuses références sont actuellement disponibles respectivement pour la synthèse de dérivés de la trifluoroalanine et de l'acide trifluorolactique, il n'en existe pas

¹⁴⁴ Katagiri, T. ; Kutose, K. ; Shimokawa, N. ; Kusunoki, N. ; Uneyama, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9163.

¹⁴⁵ Prakash, G. K. ; Mandal, M. ; Schweizer, S. ; Petasis, N. A. ; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3173.

¹⁴⁶ (a) Soloshonok, V. A. Ed. ; *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic Compounds*, Wiley: Chichester, **1999**. (b) Ramachandran, P. V. Ed., *Asymmetric Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Applications, and Future Directions*, American Chemical Society: Washington, DC, **1999**. (c) Arnone, A. ; Bravo, P. ; Capelli, S. ; Fronza, G. ; Meille, S. Z. ; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3375. (d) Bravo, P. ; Cavicchio, G. ; Crucianelli, M. ; Poggiali, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2811. (e) Bravo, P. ; Crucianelli, M. ; Vergani, B. ; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3, 7771. (f) Crucianelli, M. ; Battista, N. ; Bravo, P. ; Volonterio, A. ; Zanda, M. *Molecules* **2000**, 5, 1251. (g) Bravo P. et al. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2621. (h) Highashiyama, K. ; Ishii, A. ; Mikami, K. *Synlett* **1997**, 1381. (h) Highashiyama, K. ; Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1199. (i) Highashiyama, K. ; Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Mikami, K. *Chem. Lett.* **1998**, 119. (j) Lebouvier, N. ; Laroche, C. ; Huguenot, F. ; Brigaud, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2827. (k) Chakraborty, T. K. ; Reddy, G. V. ; Hussain, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7597. (l) Chakraborty, T. K. ; Reddy, G. V. ; Hussain, G. V. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9179. (m) Dave, R. H. ; Hosangadi, H. B. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11295.

qui permette de manière divergente d'accéder aux deux motifs désirés à partir d'une seule méthode.

En fait, il apparaît que la transformation radicalaire permettant la formation des adduits **II-50** et **II-51**, suite à l'élimination du xanthate (*Schéma II.58*), suggère un accès original à des dérivés de la trifluoroalanine et de l'acide trifluorolactique.

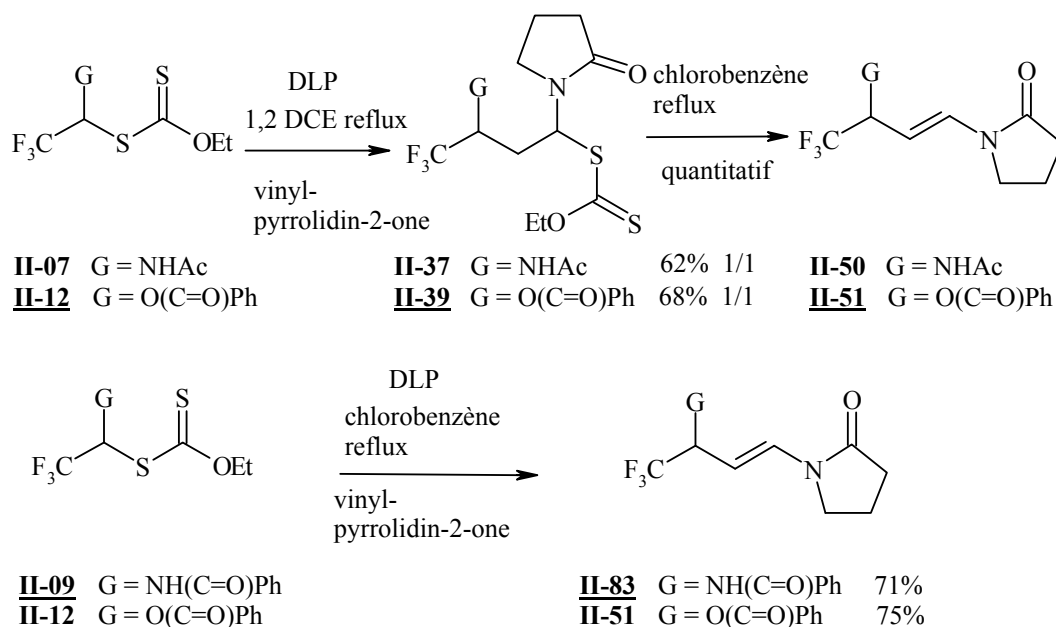


Schéma II-58 : Addition radicalaire des xanthates **II-07**, **II-09**, et **II-12** sur la vinylpyrrolidin-2-one et transformation des adduits

Il est possible de réaliser la synthèse des oléfines **II-83** et **II-51** en une seule étape en effectuant la transformation radicalaire au reflux du chlorobenzène.

Ces oléfines peuvent subir, comme dans le cas de la synthèse de Petasis, une ozonolyse, conduisant selon les conditions expérimentales, à des dérivés α -amino, α -hydroxy aldéhydes, esters, et alcools (*Schéma II.59*).

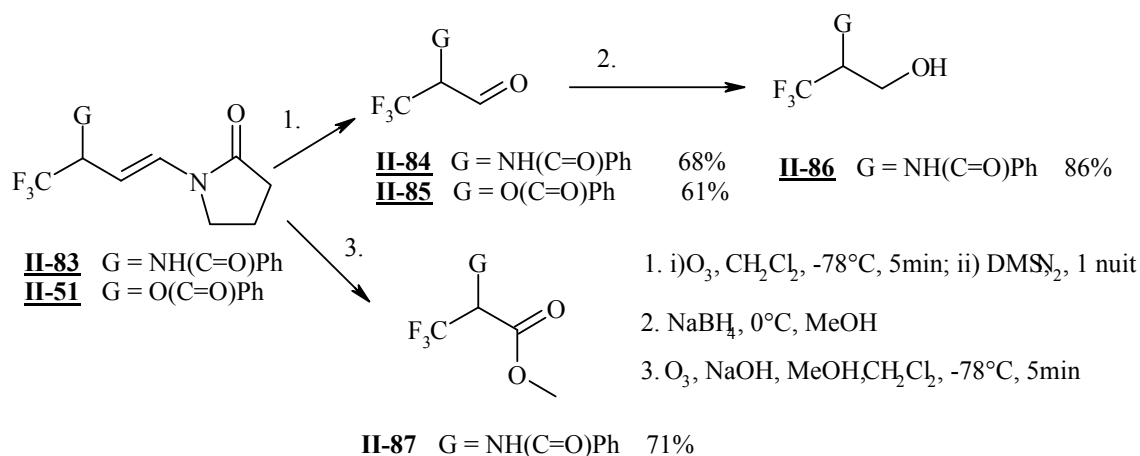


Schéma II-59 : Accès aux dérivés α-amino ou α-hydroxy acides, aldéhydes, et alcools trifluorométhylés

Pour permettre l'isolement des produits obtenus après ozonolyse, il nous a paru préférable d'utiliser les composés xanthates **II-83** et **II-51**.

Lorsque les conditions d'ozonolyse sont menées en présence de diméthylsulfure,¹⁴⁷ l'aldéhyde **II-84** est obtenue avec 68% de rendement, et, après réduction avec le borohydrure de sodium, le trifluoroalcool **II-86** est obtenu avec un rendement de 86%. Si l'ozonolyse est réalisée dans un mélange de dichlorométhane, méthanol, et d'hydroxyde de sodium,¹⁴⁸ il est possible d'accéder à l'ester méthylique de la trifluoroalanine **II-87** avec un rendement de 71%. L'utilisation de peroxyde d'hydrogène¹⁴⁹ permettrait, à partir de l'oléfine **II-83**, la synthèse de la trifluoroalanine ; l'hydrolyse de l'ester **II-87** pouvant également conduire à la trifluoroalanine. De façon similaire, le dérivé aldéhyde de l'acide trifluorolactique **II-85** est synthétisé facilement à partir de l'oléfine **II-51**. Ainsi, l'utilisation des adduits synthétisés préalablement par notre méthode permet également la synthèse de dérivés trifluorométhylés variés particulièrement intéressants.

La synthèse du dérivé aldéhyde de la trifluoroalanine a plus particulièrement attiré notre attention : ce dernier peut en effet être un précurseur intéressant pour la synthèse de composés hétérocycliques, tels que des pyrroles ou des imidazoles trifluorométhylés substitués (*Schéma II.60*).

¹⁴⁷ (a) Lim, S. H. ; Curtis, M. D. ; Beak, P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 711. (b) Niu, C. ; Li, J. ; Doyle, T. W. ; Chen, S.-H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6311. (c) Hung, R. R. ; Straub, J. A. ; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3849.

¹⁴⁸ Marshall, J. A. ; Garofalo, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3675.

¹⁴⁹ Yabuuchi, T. ; Kusumi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 397.

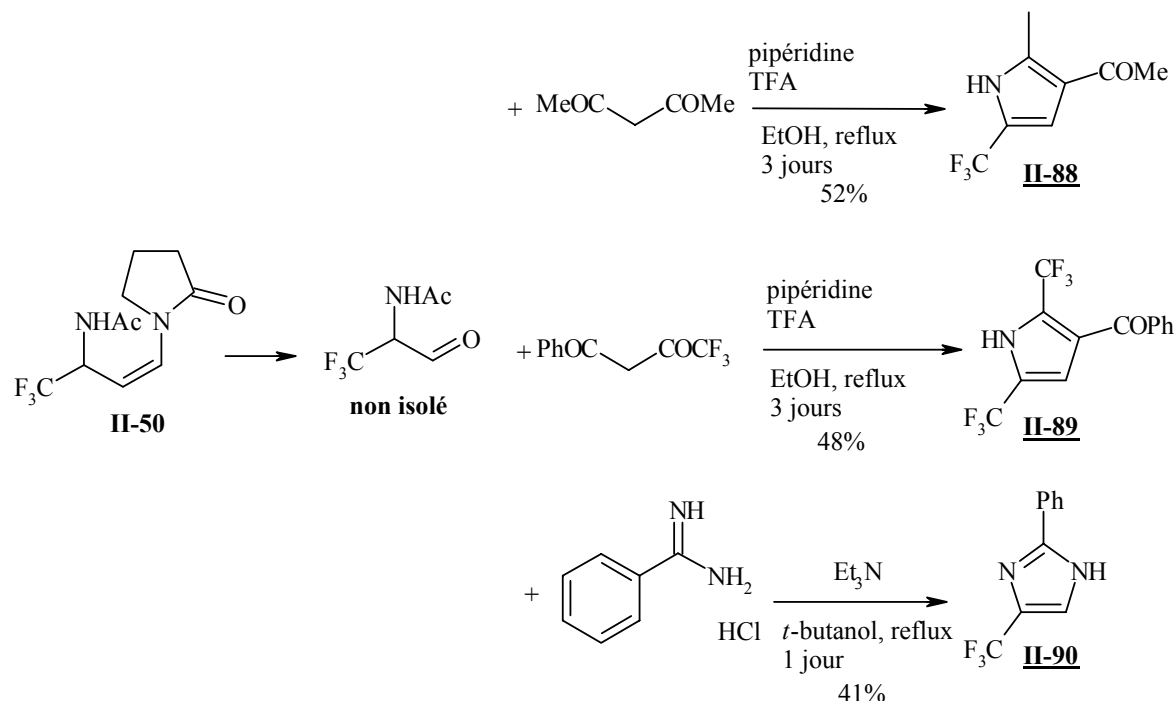


Schéma II-60 : Formation de dérivés pyrrole et imidazole.

NB : Les rendements sont calculés à partir de l'oléfine **II-50** ; lors de la synthèse, aucune purification n'est réalisée après l'ozonolyse.

Ainsi, la condensation de l'aldéhyde sur l'acétylacétone au reflux de l'éthanol, en milieu acide (acide trifluoroacétique –TFA-), permet d'obtenir le dérivé pyrrole **II-88** trifluorométhylé avec un rendement de 52% par rapport à l'oléfine **II-50**. Il est même possible d'envisager la synthèse de pyrroles bis-trifluorométhylés à partir de la trifluorophényl-butanedione (le dérivé **II-89** est obtenu avec un rendement de 48%). Enfin, le dernier exemple présente la synthèse d'un imidazole trifluorométhylé **II-90**, en utilisant pour la condensation la benzamidine. Ainsi, l'adduit oléfinique **II-50** a permis de réaliser la synthèse de composés azacycliques trifluorométhylés particulièrement intéressants. Il est par ailleurs possible d'envisager d'étendre la méthode à d'autres composés cycliques azotés trifluorométhylés.

Cette application est d'autant plus intéressante que la littérature présente peu de solutions pour la synthèse de ces dérivés. L'équipe de Rooney¹⁵⁰ a rapporté une méthode très douce par réaction photochimique (photolyse de CF_3I , addition du radical CF_3^\bullet sur l'hétérocycle). Cependant, l'addition radicalaire donne des rendements relativement faibles.

¹⁵⁰ Girar, Y. ; Atkinson, J. G. ; Belanger, P. J. ; Fuentes, J. J. ; Rokach, J. ; Rooney, C. S. ; Remy, D. C. ; Hunt, C. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3220.

Langlois¹⁵¹ propose la formation du radical CF_3^\bullet par transfert monoélectronique du radical anion du dioxyde de soufre (issu de la réduction du dioxyde de soufre, ou par voie électrochimique) sur le composé halogéné trifluorométhyle. D'autres équipes de recherche ont poursuivi l'étude de l'addition du radical CF_3^\bullet ; mais les rendements restent toujours relativement faibles.¹⁵² Une autre possibilité étudiée par Shreeve¹⁵³ est d'utiliser des triflates trifluorométhyl-diphénylsulfonium comme nouveaux agents électrophiles potentiels de trifluorométhylation de composés hétérocycliques; la difficulté de cette méthode résidant principalement dans la synthèse de ces agents électrophiles. En ce qui concerne la synthèse d'imidazoles, seuls quelques exemples de dérivés trifluorométhylés existent. Baldwin¹⁵⁴ prépare la trifluorométhylimidazole à partir du 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoroacétone (hydrolyse, suivie de la condensation avec une autre aldéhyde en présence d'ammoniaque).

Dans notre cas, l'utilisation de l'oléfine **II-50** obtenue par élimination de l'adduit xanthate **II-37** permet l'obtention de pyrroles et imidazoles trifluorométhylés variés. Cette méthode nécessite d'être approfondie en synthétisant d'autres composés aza-aromatiques trifluorométhylés afin d'en démontrer son importance, et notamment pour la préparation de composés biologiquement actifs.

4. Synthèse originale de dihydropyrrolidones trifluorométhylées

Dans la continuité de l'étude sur les différentes applications possibles de notre méthode, il nous a paru intéressant de poursuivre les recherches concernant la synthèse de systèmes hétérocycliques trifluorométhylés.

En utilisant la chimie du laboratoire, l'équipe de Miranda¹⁵⁵ propose une nouvelle alkylation oxydative radicalaire sur des systèmes hétérocycliques. Le mécanisme de la réaction proposé est indiqué dans le schéma II.61.

¹⁵¹ Tordeux, M. ; Langlois, B. ; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1990**, 2293.

¹⁵² (a) Chen, Q.-Y. ; Li, Z.-T. *J. Chem., Soc. Perkin Trans. II* **1993**, 645. (b) Yoshida, M. ; Yoshida, T. ; Koboayashi, M. ; Kamigata, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1989**, 909.

¹⁵³ Yang, J. J. ; Kirchmeier, R. L. ; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656.

¹⁵⁴ Baldwin, J. J. ; Kasinger, P. A. ; Novello, F. C. ; Sprague, J. M. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 895.

¹⁵⁵ Osornio, Y. M. ; Cruz-Almanza, R. ; Jimenez-Montano, V. ; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.

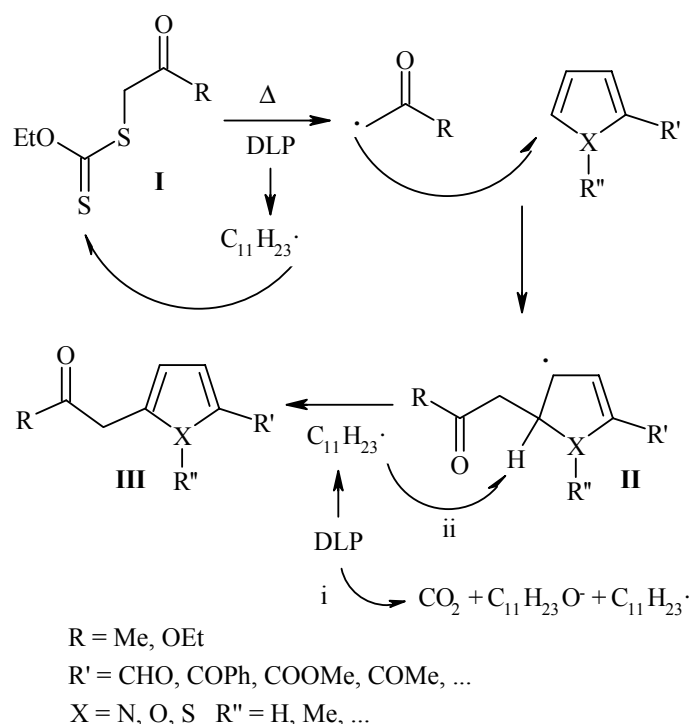


Schéma II-61 : Mécanisme proposé pour l'alkylation homolytique.

Le radical α -acétylé engendré par l'action du peroxyde de dilauroyle sur le xanthate **I** s'ajoute sur le système aromatique pour conduire au radical conjugué **II**. Le dérivé aromatique **III** peut être obtenu soit par le biais d'une oxydation contrôlée par le DLP (voie i), soit par l'abstraction directe d'hydrogène par le radical alkyle provenant de la fragmentation du peroxyde de dilauroyle. Selon ces deux aspects mécanistiques, une quantité stoechiométrique de peroxyde est consommée afin de permettre la réaromatisation du système.

Cette méthode est très intéressante puisqu'à l'inverse des alkylations électrophiles sur des noyaux aromatiques, elle permet la génération d'un seul adduit (et non de différents produits secondaires résultant de réarrangements divers). Elle a pu être réalisée sur différents noyaux hétéroaromatiques comme les pyrroles, les indoles, les furanes, et les thiophènes.

A partir de cette étude, nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'utiliser le xanthate α -amino trifluorométhylé **II-07** pour réaliser des additions sur des hétérocycles variés.

Le tableau ci-après (*Tableau II.4*) résume les essais effectués.

Le premier essai sur le 2-benzoylthiophène a permis l'obtention du composé **II-91** avec un rendement de 22% (les rendements de réactions n'ont pas été optimisés).

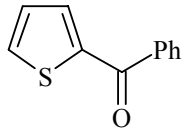
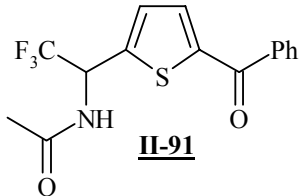
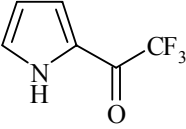
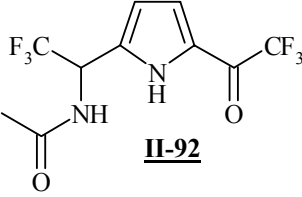
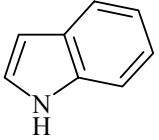
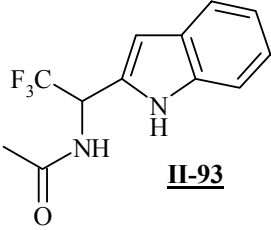
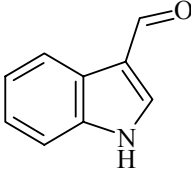
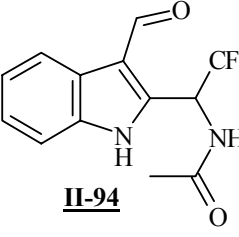
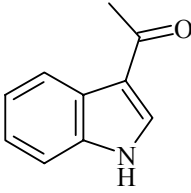
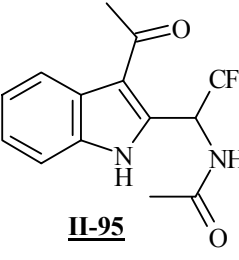
Piège oléfinique	Adduit	DLP (%)	Rendement (%)
	 II-91	120	22
	 II-92	120	57
	 II-93	120	46
	 II-94	120	72
	 II-95	120	70

Tableau II-4 : Additions radicalaires du xanthate α -amino trifluorométhyle
sur des systèmes aromatiques variés

La réaction sur le 2-trifluorométhylacylepyrrole donne un meilleur rendement de 57%. Quant à l'addition sur l'indole, elle permet d'obtenir le dérivé **II-93** substitué en position 2 avec une haute régiosélectivité. Ce phénomène, déjà observé précédemment,¹⁵⁶ s'explique par le coefficient élevé de la HOMO du carbone 2 de l'indole.¹⁵⁷ Ce résultat est

¹⁵⁶ Baciocchi, E. ; Muraglia, E. ; Sleiter, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 4, 4345.

¹⁵⁷ Artis, D. R. ; Cho, I.-S. ; Jaime-Figueroa, S. ; Muchowski, L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2456.

particulièrement intéressant puisque les réactions de substitution sur les indoles, notamment les alkylations, se font généralement en position 3.

Les deux derniers exemples réalisés sur des indoles substituées en position 3 permettent d'obtenir, après optimisation, des rendements très intéressants. Les adduits obtenus peuvent alors subir une transformation ionique pour obtenir des systèmes hétérotricycliques très originaux (*Schéma II.62*).

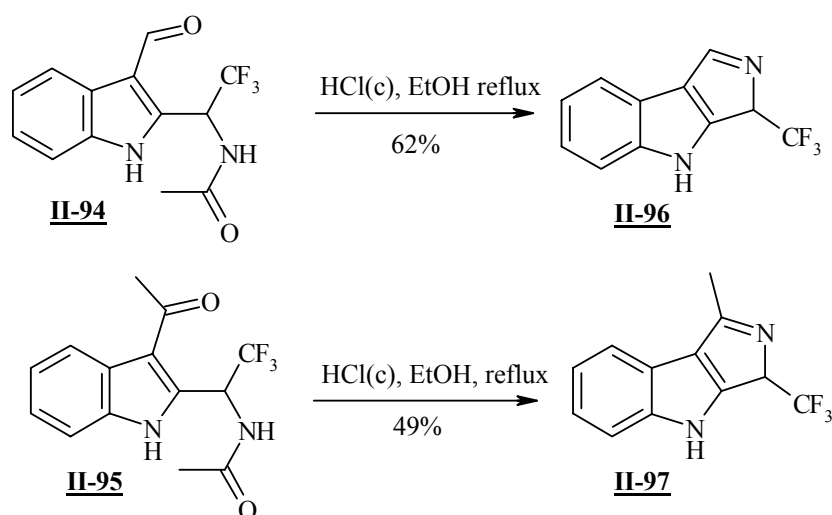


Schéma II-62 : Transformation des adduits : synthèse de systèmes hétérotricycliques

Le chauffage au reflux de l'éthanol des adduits **II-94** et **II-95** en milieu acide concentré permet l'obtention des composés **II-96** et **II-97** avec des rendements de 62% et 49% respectivement.

Cet accès aisé aux trifluorométhyl-dihydropyrroloindole est particulièrement intéressant puisque très peu de composés de ce type sont décrits dans la littérature. De plus, la position des doubles liaisons est surprenante car tous les composés existants ont une structure telle que représentée dans la *figure II-9*:

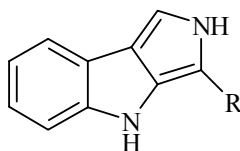


Figure II-9 : Structure générale des dihydropyrroloindole connus dans la littérature

Ainsi, Sha et Yang¹⁵⁸ ont rapporté une synthèse de la 2,4-dihydropyrrolo[3,4-*b*]indole à partir de l'éthylindole (*Schéma II.63*):

¹⁵⁸ Sha, C.-K. ; Yang, J.-F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10645.

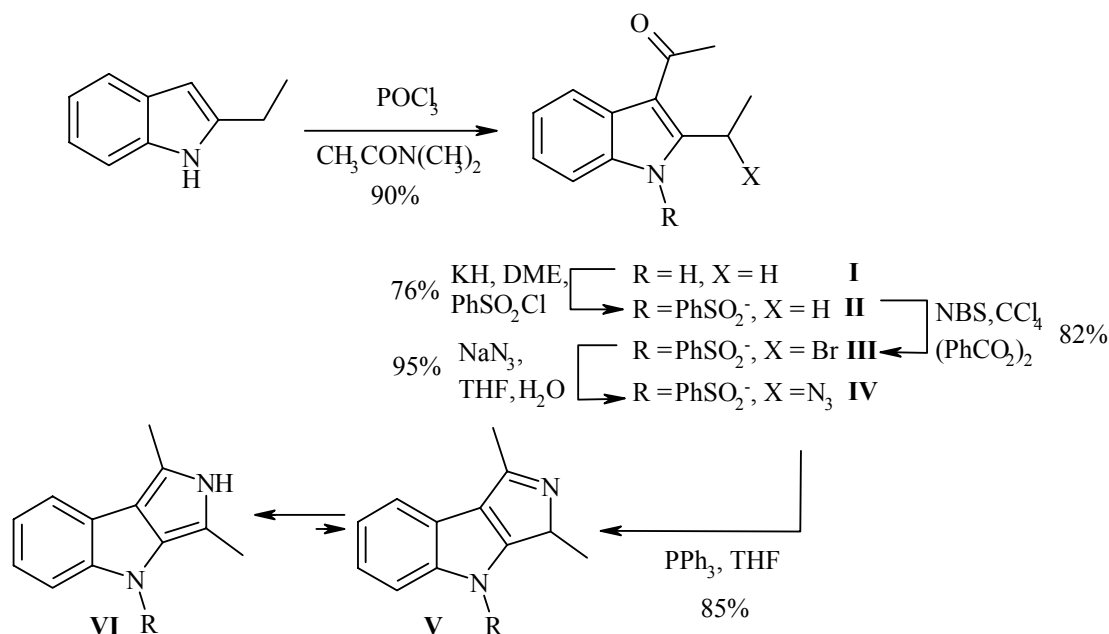


Schéma II-63 : Synthèse de dihydropyrroloindole par Sha

L'acétylation de l'éthylindole donne l'adduit **I** avec un rendement de 90% ; le traitement de **I** avec de l'hydruire de potassium suivie du chlorure de phénylsulfonyle dans le diméthoxyéthane permet l'obtention du composé **II** (76%). La bromation de **II** avec le NBS et le peroxyde de dibenzoyle engendre le composé bromé **III** avec 82% de rendement, celui-ci réagissant avec l'azoture de sodium pour fournir le composé azido **IV** (95%). Enfin, la réaction de Staudinger¹⁵⁹ réalisée sur l'adduit **IV** conduit au dérivé **V** dihydropyrroloindole souhaité (avec un rendement de 85%), qui tautomérise instantanément pour donner le système **VI** réputé plus stable.¹⁶⁰

L'équipe de Gribble¹⁶¹ a préparé ces composés en utilisant les conditions de synthèse de pyrrole de Barton-Zard.¹⁶² Ainsi, la dihydropyrroloindole est obtenue à partir du 3-nitro-indole et de l'isocyanoacetate d'éthyle (Schéma II.64).

¹⁵⁹ Gololobov, Y. G. ; Zhmurova, I. N. ; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, 2, 437.

¹⁶⁰ (a) Sha, C.-K. ; Chunag, K.-S. ; Young, J.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1552. (b) Sha, C.-K. ; Chuang, K.-S. ; Wey, S.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 977.

¹⁶¹ Pelkey, E. T. ; Gribble, G. W. *Chem. Commun.* **1997**, 1873.

¹⁶² (a) Barton, D. H. R. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098. (b) Barton, D. H. R. ; Kervagoret, J. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7587.

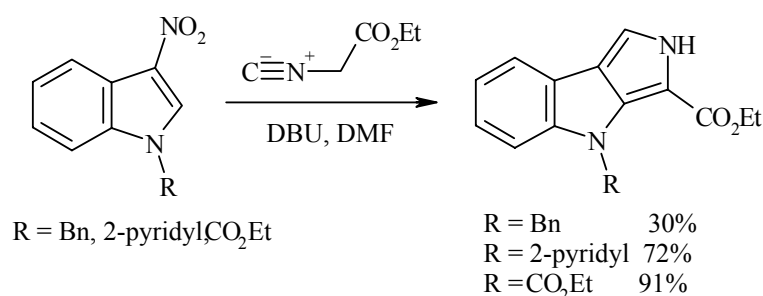


Schéma II-64 : Synthèse de dihydropyrroloindole par Gribbs

Encore une fois, le produit obtenu possède une structure identique à celle obtenue lors de la synthèse de dihydropyrroloindole de Sha. On retrouve également cette structure dans une dernière synthèse proposée par Gribble à partir de la 2,3-diméthylindole (*via* l'addition d'une amine sur l'adduit 2,3-dibromométhylindole, suivi d'une oxydation par le DDQ).¹⁶³

L'obtention des adduits **II-96** et **II-97** est d'autant plus originale qu'aucun dérivé trifluorométhylé de la dihydropyrroloindole n'est décrit dans la littérature. Cette synthèse est donc particulièrement innovante et intéressante ; elle peut notamment permettre la synthèse de nouveaux analogues à visée thérapeutique. De plus, il est possible de poursuivre cette étude avec d'autres hétérocycles afin de suggérer d'autres synthèses de produits hétéropolycycliques trifluorométhylés. Il est également envisageable d'étudier la possibilité d'ajouter le xanthate α -hydroxy trifluorométhylé **II-11** sur les systèmes hétérocycliques étudiés auparavant.

5. Conclusion

Les modifications des adduits synthétisés par addition radicalaire des xanthates trifluorométhylés ont permis la préparation d'hétérocycles variés et originaux. Grâce à cette méthode, il est possible d'obtenir des dérivés azépanes, pyrroles, imidazoles, pipéridines et dihydropyrroloindoles trifluorométhylés.

D.Conclusion et perspectives

Les résultats obtenus lors de cette étude sont très prometteurs d'un point de vue synthétique puisqu'ils attestent de la possibilité d'introduire les groupements α -amino, α -

¹⁶³ Kishbaugh, T. L. ; Gribble, G. W. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2003.

hydroxy et α -chloro trifluorométhyles par voie radicalaire. La méthode par transfert de groupe xanthate semble particulièrement adaptée pour réaliser cette transformation.

Elle apporte une solution innovante et efficace au problème de formation de liaisons carbone-carbone en position α d'un groupement trifluorométhyle qui reste d'actualité en chimie ionique.

Cette nouvelle méthode est caractérisée par :

- une facilité d'accès aux précurseurs radicalaires
- des conditions d'addition radicalaire très douces
- une grande diversité des oléfines pièges pouvant être utilisées
- la possibilité de valorisation des adduits obtenus

Cette nouvelle voie devrait pouvoir s'imposer comme une méthode de choix dans le domaine de la recherche académique et industrielle pour synthétiser des composés trifluorométhylés difficilement accessibles jusqu'à présent par d'autres méthodes.

La synthèse des précurseurs radicalaires permet d'envisager de nombreuses extensions de la méthode. Il devrait tout d'abord être possible de préparer des xanthates comportant des chaînes partiellement fluorées ou perfluorées de longueur variable. En effet, un certain nombre d'hémi-acétals fluorés sont commercialement disponibles et la séquence réactionnelle ne devrait pas souffrir de cette modification (*Schéma II.65*).

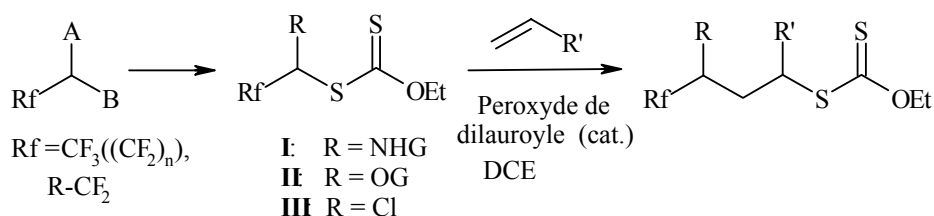
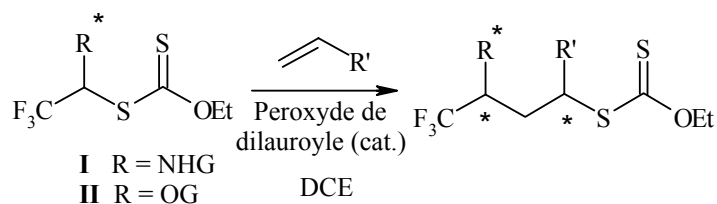


Schéma II-65 : Modification du groupement fluoré

Le groupement R introduit peut lui aussi être modifié pour permettre (*Schéma II.66*):

- l'introduction d'une copule chirale en vue de réaliser des additions intermoléculaires stéréosélectives,
- le greffage du précurseur radicalaire sur une résine

a) addition stéréosélective



b) chimie radicalaire combinatoire

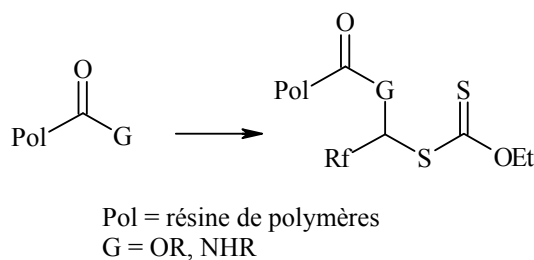


Schéma II-66 : Modification du groupement R

Si on considère uniquement le xanthate chloré, celui-ci peut réagir avec le sel de xanthogénate de potassium pour synthétiser le bisxanthate correspondant ; si celui-ci est soumis à une double addition sur un piège oléfinique, il pourrait être possible d'obtenir, après réduction des groupes xanthates, des structures symétriques intéressantes (Schéma II.67) :

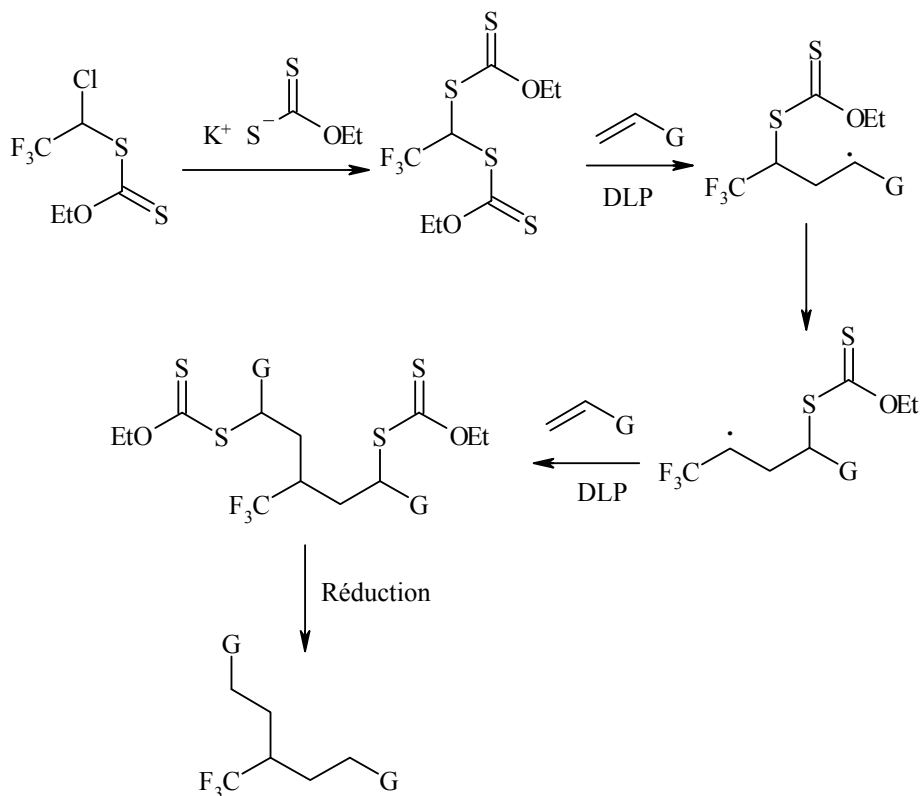


Schéma II-67 : Obtention de molécules symétriques

**III.Utilisation d'aldéhydes
comme précurseurs
radicalaires. Un accès
convergent aux diènes
et δ -lactones insaturées**

A. Réactivité des aldéhydes

Les aldéhydes sont considérés comme de bons partenaires électrophiles dans les réactions d'addition de réactifs organométalliques, et de nombreux carbinols sont préparés par cette voie. La réactivité normale des aldéhydes peut être cependant inversée, la plupart du temps *via* la conversion en cyanhydrines ou en dithianes. Cet effet d'« Umpolung » a été très largement étudié en synthèse organique. Par contre, l'utilisation d'aldéhydes en tant que précurseurs radicalaires est restée très limitée, notamment au niveau des réactions intermoléculaires. Ce chapitre traite brièvement des réactivités différentes des aldéhydes, et permet d'introduire l'importance d'une nouvelle méthodologie permettant de générer des radicaux issus d'aldéhydes.

1. Réactivité normale

Pour les aldéhydes, on note trois types d'attaques possibles dues à la fonction carbonyle (*Figure III.1*):

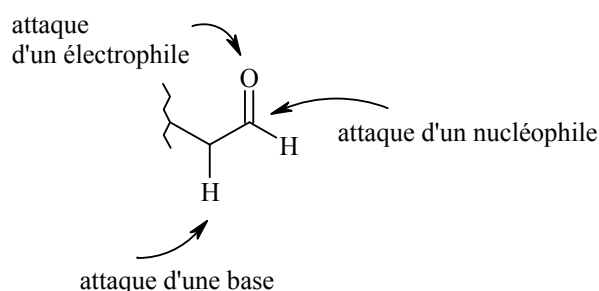


Figure III-1

Il est possible de réaliser des additions nucléophiles sur le centre électrophile du carbonyle, comme l'addition d'un réactif de Grignard, permettant la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone (*Schéma III.1*) :

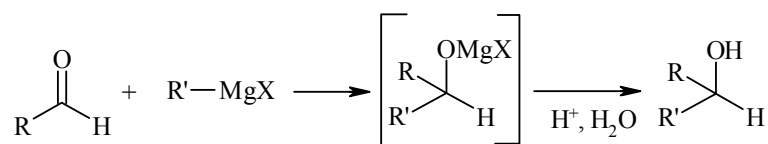


Schéma III-1 : Réaction d'addition d'un réactif de Grignard

Les possibilités d'addition de réactifs nucléophiles sur le carbonyle sont très vastes, nous ne traiterons donc pas de ce sujet dans ce chapitre, mais insisterons uniquement sur le caractère électrophile des aldéhydes.

2. Inversion de réactivité – Umpolung

La réactivité de l'aldéhyde peut être inversée, et on parle alors d'Umpolung.

Cet effet peut être réalisé principalement par deux moyens : soit par le biais de dithianes,¹⁶⁴ soit par l'intermédiaire de cyanhydrines protégées¹⁶⁵ (Figure III.2):

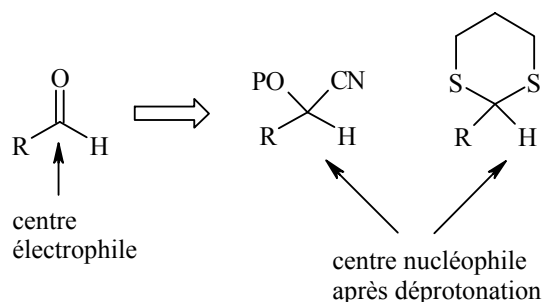


Figure III-2

Les exemples de Smith¹⁶⁴ pour la synthèse du (+)-13-Deoxytedanolide et de Stork¹⁶⁵ pour la synthèse de prostaglandine montrent l'intérêt de cette inversion de polarité, très utilisée en synthèse organique.

3. Les aldéhydes en tant que précurseurs radicalaires

La littérature contient peu de références concernant l'utilisation des aldéhydes en tant que précurseurs radicalaires. Les aldéhydes sont connus pour réagir avec une variété de radicaux libres pour former des radicaux acyles. Bien que ces intermédiaires soient importants dans de nombreuses réactions chimiques, leur formation est extrêmement limitée. En fait, cette étude se résume à la génération de radicaux acyles en solution, généralement engendrés par photolyse du peroxyde de di-*tert*-butyle en présence de l'aldéhyde correspondant.¹⁶⁶ Davies et Sutcliffe¹⁶⁷ étudièrent le comportement conformationnel de ces radicaux.

Une autre possibilité d'utilisation d'aldéhydes en tant que précurseurs radicalaires serait d'envisager le radical hydroxyalkyle correspondant, ce qui permettrait des additions radicalaires très intéressantes (Schéma III.2).

¹⁶⁴ Smith, A. B. ; Adams, C. M. ; Barbosa, S. A. L. ; Degnan, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 350.

¹⁶⁵ Stork, G. ; Takahashi, T. ; Kawamoto, I. ; Suzuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8272.

¹⁶⁶ (a) Al Akeel, N. Y. ; Selby, K. ; Waddington, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1981**, 1036. (b) Chtatgilialoglu, C. ; Lunazzi, L. ; Macciantelli, D. ; Placucci, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5252.

¹⁶⁷ Davies, A. G. ; Sutcliffe, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1980**, 819.

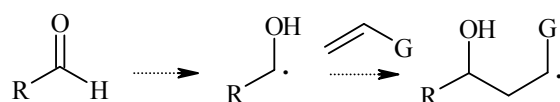


Schéma III-2 : Stratégie d'addition radicalaire à partir du radical hydroxyalkyle issu de l'aldéhyde

Cette stratégie utilisant un auxiliaire radicalaire hydroxyalkyle a déjà été étudiée par l'équipe de Garner¹⁶⁸ qui utilise une variante de la méthode des esters de Barton¹⁶⁹ pour engendrer le radical hydroxyalkyle à partir du dérivé α -hydroxyacide correspondant (Schéma III.3) :

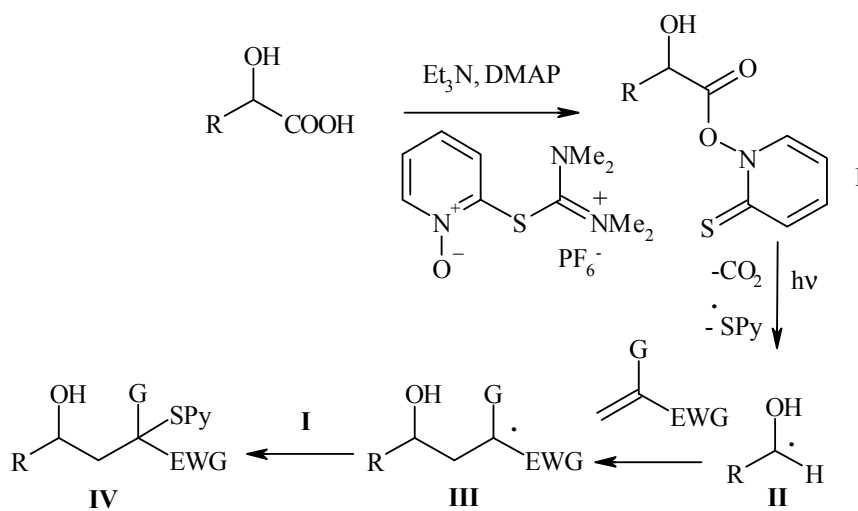


Schéma III-3 : Utilisation des esters de Barton

Ainsi, l'ester de Barton, obtenu avec le réactif HOTT (*S*-(1-oxido-2-pyridinyl)-1,1,3,3-tétraméthylthiuronium hexafluorophosphate) subit une décarboxylation lorsqu'il est soumis à une irradiation, pour donner le radical **II** correspondant. Ce centre radicalaire nucléophile s'ajoute ensuite sur une oléfine déficiente en électrons pour donner le radical adduit **III** qui s'ajoute sur **I** pour donner l'éther thiopyridyle **IV**. Plusieurs additions ont ainsi été réalisées notamment sur l'acrylate de méthyle, le 2-nitropropène et le α -trifluoroacétoxyacrylate d'éthyle. Garner s'est, de plus, intéressé sur la possibilité d'utiliser des auxiliaires chiraux.¹⁷⁰ Pour cela, il introduit sur l'alcool le groupe THP

¹⁶⁸ (a) Garner, P. ; Anderson, J. T. ; Cox, P. B. ; Klippenstein, S. J. ; Leslie, R. ; Scardovi, N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6195. (b) Garner, P. ; Sesenoglu, O. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1217.

¹⁶⁹ Garner, P. ; Anderson, J. T. ; Dey, S. ; Youngs, W. J. ; Galat, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5732.

¹⁷⁰ Garner s'est aidé de différents travaux, notamment (a) l'utilisation des carbohydrates comme auxiliaires chiraux : Kunz, H. ; Rück, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 336. (b) Wuts, P. G. M. ; Bigelow, S. S. *Chem. Commun.* **1984**, 736. (c) Metternich, R. ; Hoffmann, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4095. (d) Lubineau, A. ; Queneau, Y. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6697. (e) Beaglay, B. ; Larsen, D. S. ; Pritchard, R. G. ;

(tétrahydropyrane) et des dérivés carbohydrates, avant de procéder à l'estérification de Barton, permettant la formation d'un centre chiral. Le centre radicalaire prochiral formé ultérieurement permet des additions radicalaires diastéréosélectives. Cette étude particulièrement intéressante nous a incité à étudier la possibilité d'engendrer un radical hydroxyalkyle *via* la chimie des xanthates développée au laboratoire, en s'aidant de la méthode présentée dans le chapitre précédent pour la formation du radical hydroxytrifluoroalkyle.

B. Génération de radicaux à partir d'aldéhydes

1. Introduction

Dans le chapitre précédent, le xanthate **II-11** provenant de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde est capable de s'additionner sur des oléfines non activées, autorisant la synthèse de nombreux dérivés α -trifluorométhylalcools (*Schéma III.4*).

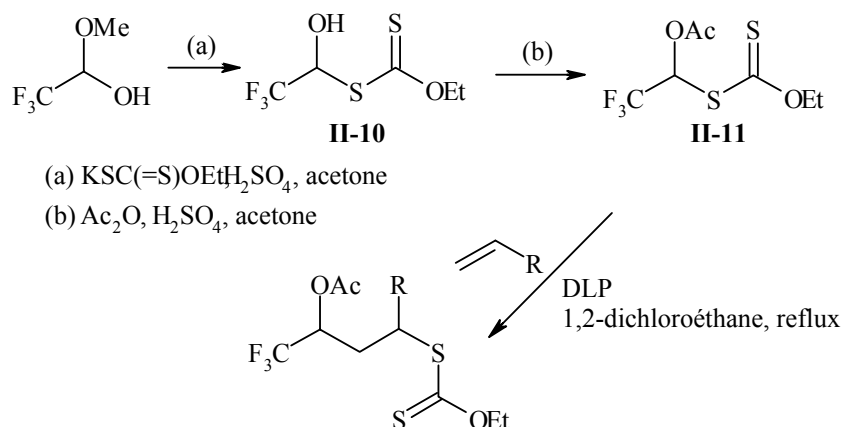


Schéma III-4 : Synthèse de dérivés α -trifluorométhylalcools

L'influence du groupe trifluorométhyle, fortement électro-attracteur, sur la réactivité du radical est considérable, et peut expliquer l'efficacité des additions radicalaires. Cependant, ce groupement électro-attracteur est-il réellement nécessaire et indispensable pour l'étape d'addition radicalaire ? Il convient en effet de s'interroger sur la possibilité d'accomplir ce type de transformations en utilisant des aldéhydes ordinaires comme produits de départ de la synthèse. En cas de réussite, cette nouvelle méthode fournirait une route synthétique considérablement utile.

2. Synthèse des xanthates

La synthèse du précurseur dérivant de l'aldéhyde ne peut être réalisée par la même route que pour le xanthate **II-11**. Il a donc été nécessaire de se référer à une très vieille réaction utilisée pour les aldéhydes : la formation de dérivés acétoxychlorés à partir de chlorure d'acétyl et catalysée par le chlorure de zinc. En effet, Ulich et Adams ont décrit en 1921 la réaction entre des aldéhydes et des halogénures d'acétyles, en l'absence de catalyseur.¹⁷¹ Ces réactions nécessitent des conditions dures de réaction, notamment une température élevée, et donnent un mélange de produits. Ce n'est qu'en 1978 que Neuenschwander¹⁷² a proposé la chloroacylation ou bromoacylation de composés carbonylés, à l'aide du catalyseur de chlorure de zinc (*Schéma III.5*).

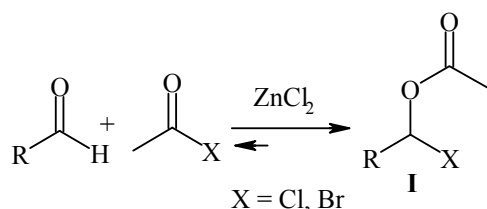


Schéma III-5 : Synthèse de dérivés halogénoacylés.

La réaction est propre et peut s'appliquer à d'autres dérivés carbonylés, tels que les cétones. L'utilisation du chlorure d'aluminium est également possible. Pour expliquer la formation du dérivé obtenu, on peut suggérer le mécanisme présenté dans le *schéma III.6* :

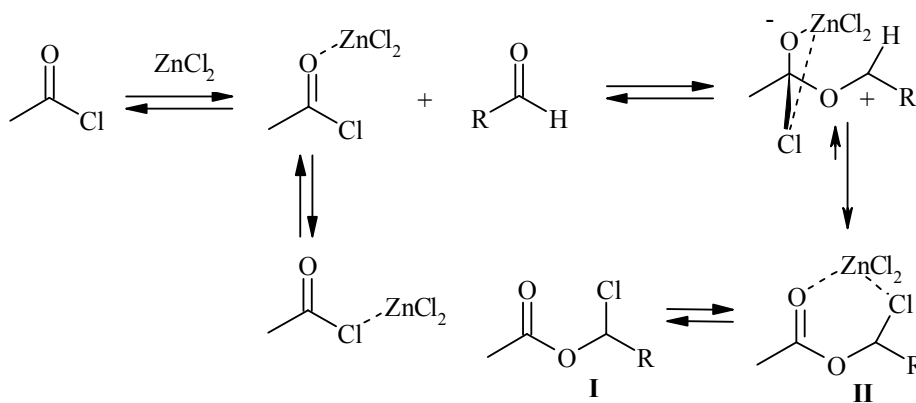


Schéma III-6 : Mécanisme de la réaction

¹⁷¹ Ulich, L. H. ; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, 43, 660.

¹⁷² (a) Neuenschwander, M. ; Bigler, P. ; Christen, K. ; Iseli, R. ; Kyburz, R. ; Mühle, H. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 2047. (b) Bigler, P. ; Schönholzer, S. ; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 2059.

Le principal produit formé est le composé **I** ; ce mécanisme a été proposé après l'isolement de produits secondaires provenant de l'addition d'aldéhyde sur l'intermédiaire **II**, conduisant petit à petit à des oligomères.

L'obtention du dérivé chloroacétylé paraît très intéressante puisqu'il est possible de déplacer l'atome de chlore par le sel d'*O*-éthylxanthogénate de potassium et ainsi, d'envisager la formation de dérivés xanthates. Plusieurs xanthates ont pu être préparés à partir des aldéhydes correspondantes (*Schéma III.7*):

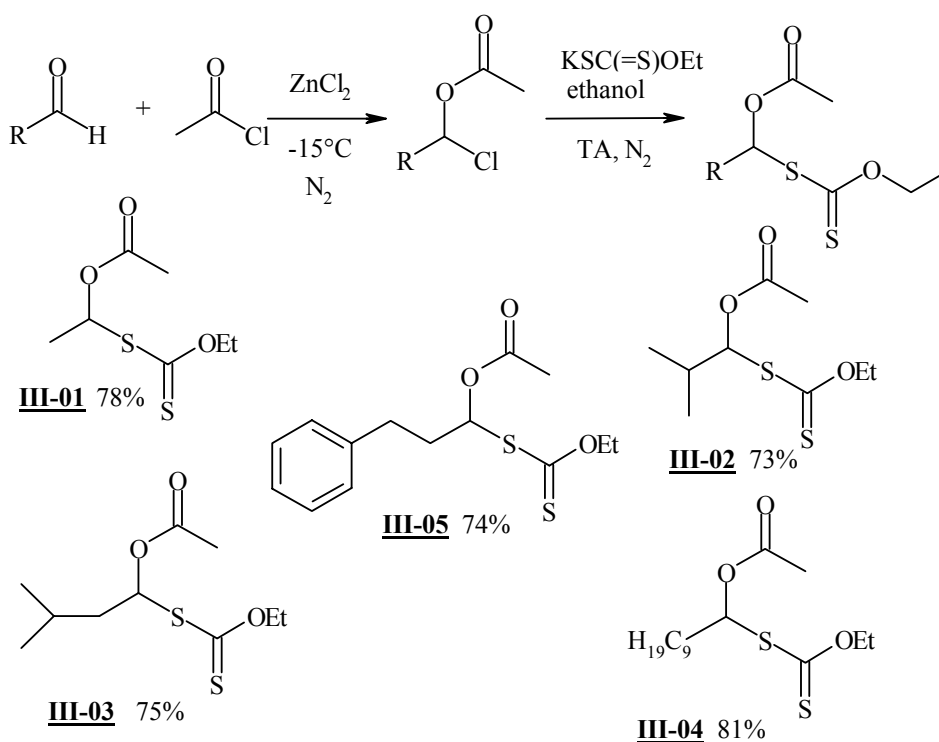
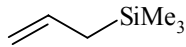
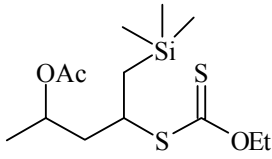
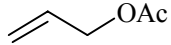
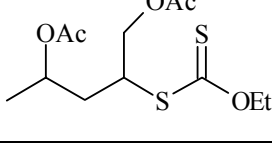
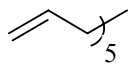
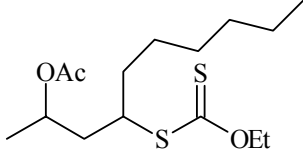
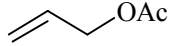
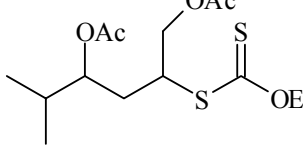
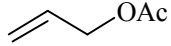
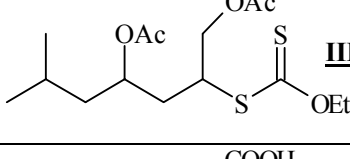
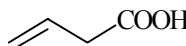
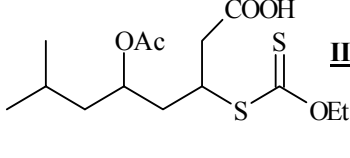
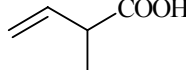
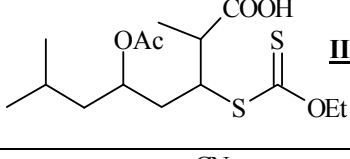
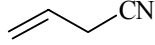
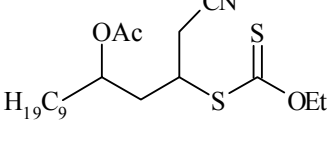
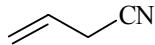
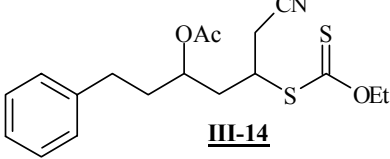


Schéma III-7 : Synthèse des xanthates

A partir de l'acétaldéhyde, de l'isovaléraldéhyde, de l'isobutyraldéhyde, du décanal, et de l'hydrocinnamaldéhyde, il est possible de synthétiser facilement les xanthates **III-01**, **III-02**, **III-03**, **III-04** et **III-05** avec de très bons rendements.

3. Réactions d'addition radicalaire

Après synthèse des différents xanthates, les essais de réactions d'addition radicalaire se sont révélés particulièrement intéressants. Les résultats sont présentés sous forme d'un tableau (*Tableau III.1*). Ainsi, l'addition du xanthate **III-01** sur l'oct-1-ène conduit à l'adduit **III-08** avec un rendement de 71% et un rapport de diastéréoisomères 1/1.

Xanthate	Oléfine	Temps de réaction	Adduit	Rendement (%)	Ratio des isomères
III-01		9h	 III-06	74	1/1
III-01		4h30	 III-07	78	1/2
III-01		6h	 III-08	71	1/1
III-02		7h30	 III-09	79	1/1
III-03		1h30	 III-10	91	1/2
III-03		1h30	 III-11	95	1/1
III-03		1h30	 III-12	81	1/1
III-04		4h30	 III-13	81	1/1
III-05		4h30	 III-14	80	1/1

Addition - Cyclisation :

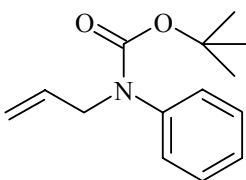
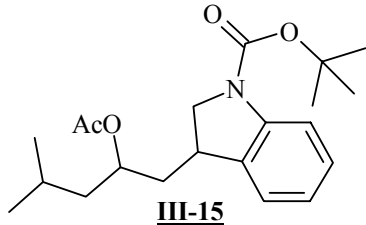
III-03		100% DLP		68	
---------------	---	-------------	--	----	--

Tableau III-1 : Additions radicalaires sur divers pièges oléfiniques

L'addition du xanthate **III-01** sur l'acétate d'allyle et le triméthylsilane d'allyle permet la formation des adduits (**III-07** et **III-06**) hautement fonctionnalisés, avec de très bons rendements (78 et 74% respectivement). De même, à partir des xanthates **III-02**, **III-03**, **III-04** et **III-05**, il est possible d'obtenir des produits d'addition radicalaire très variés, avec de très bons rendements et une grande facilité de mise en œuvre. Dans le cas du xanthate **III-03**, l'addition sur la *N*-phénylallylamine protégée peut être suivie d'une cyclisation sur le noyau aromatique et permet l'obtention de l'indoline **III-15**. Dans ce cas, une quantité stoechiométrique d'amorceur est bien évidemment nécessaire.

Ainsi, il est désormais possible d'envisager la formation de radicaux issus d'aldéhydes, et de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone.

D'autre part, il est possible d'envisager une extension de la méthode aux dérivés cétoniques.

4. Extension de la méthode aux cétones

L'équipe de Langlois¹⁷³ a rapporté en 1948 la synthèse de pseudo esters à partir d'acide lévulinique (*Schéma III.8*) :

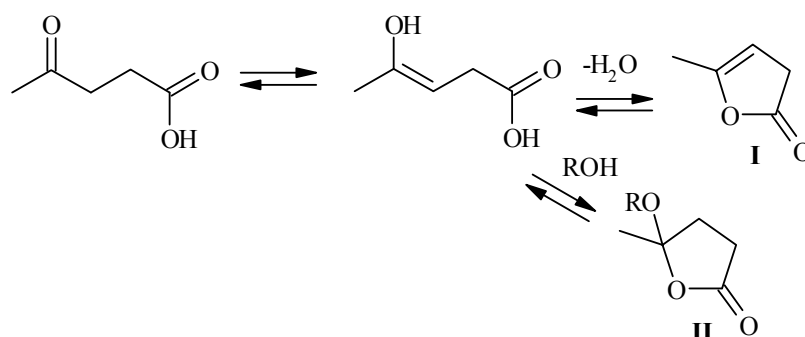


Schéma III-8 : Synthèse de pseudoesters à partir d'acide lévulinique

¹⁷³ Langlois, D. P. ; Wolff, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2624.

La déshydratation de l'acide lévulinique permet la formation de la lactone **I**, et la forme énolique est l'intermédiaire de la réaction. Si, l'eau est remplacée par un alcool, il est possible de former les esters **II** correspondants. Cason et Reist¹⁷⁴ ont montré qu'il est également envisageable, à partir de l'acide lévulinique, de synthétiser des γ chlorolactones (Schéma III.9)¹⁷⁵ en présence de chlorure de thionyle.

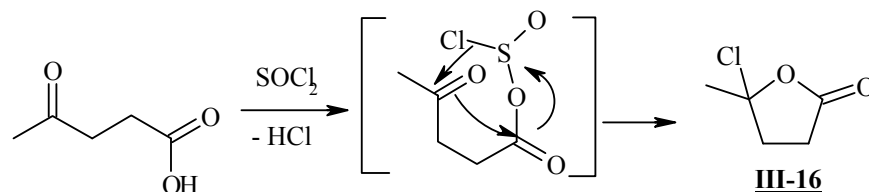


Schéma III-9 : Synthèse de γ chlorolactones

Cette étude préliminaire nous a permis d'envisager la possibilité de synthèse d'un nouveau xanthate. L'action du chlorure de thionyle sur l'acide lévulinique mène à la chlorolactone cyclique **III-16**, et, en dépit de sa nature tertiaire, l'atome de chlore peut néanmoins être substitué par l'anion xanthate pour engendrer le composé **III-17** avec un bon rendement global (Schéma III.10).

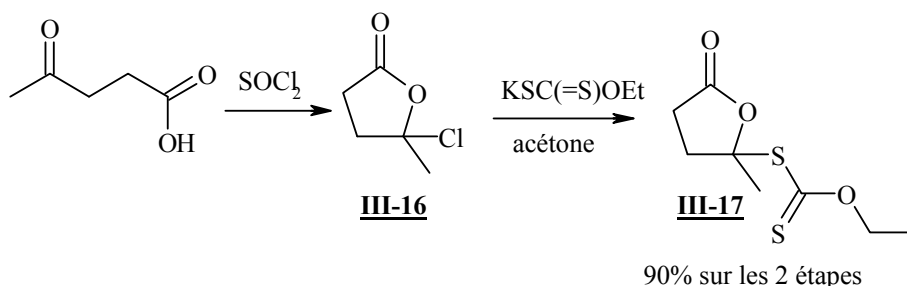


Schéma III-10 : Synthèse du xanthate **III-17** issu de l'acide lévulinique

L'addition du xanthate **III-17** sur l'acétate d'allyle, l'allylamine protégée par un groupement Boc, ou le pivalate de vinyle est réalisée de façon très efficace et permet la formation des produits d'addition respectifs **III-18**, **III-19** et **III-20** avec 92%, 85% et 92% de rendement sous forme de mélanges de deux diastéréoisomères dans un rapport 1/1 (Tableau III.2).

¹⁷⁴ Cason, J. ; Reist, E. J. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1492.

¹⁷⁵ Patrick, T. B. ; Poon, Y. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1019.

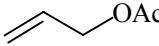
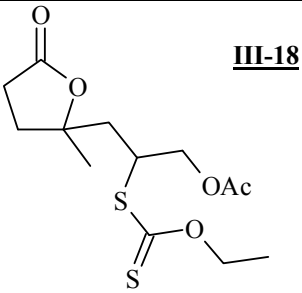
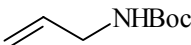
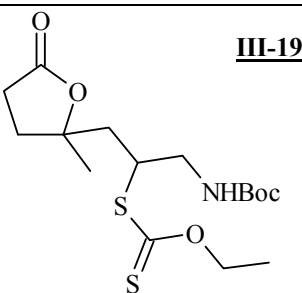
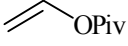
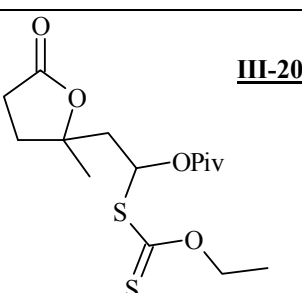
DLP (%)	Oléfine	Adduits	Rendement (%)	Ratio des isomères
15			92	1/1
15			89	1/1
15			92	1/1

 Tableau III-2 : Additions radicalaires du xanthate **III-17**

Ce type de structure est particulièrement intéressant, notamment pour la synthèse d'analogues en chimie médicinale. La 6-epiplakortolide E, dont la structure est représentée *figure III.3*, est une peroxy lactone cyclique qui possède une activité intéressante, dans le domaine cytotoxique et anticancéreux.

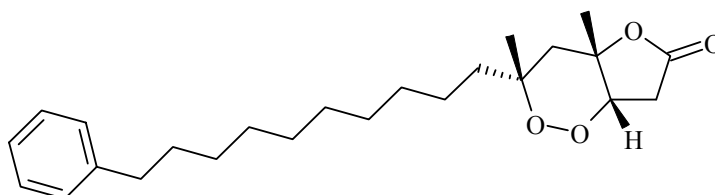


Figure III-3 : 6-Epiplakortolide

L'isolement de cette peroxy lactone est limitée, de part son instabilité,¹⁷⁶ et la synthèse de ce composé a pour la première fois été réalisée par l'équipe de Jung.¹⁷⁷ Celui-ci suggère de suivre la route biosynthétique du composé en réalisant une cyclisation de Diels-Alder avec l'oxygène comme diénophile (formation de la peroxy lactone). Il est possible d'envisager, par le biais de notre méthode, une nouvelle analyse rétrosynthétique de ce composé (*Schéma III.11*) :

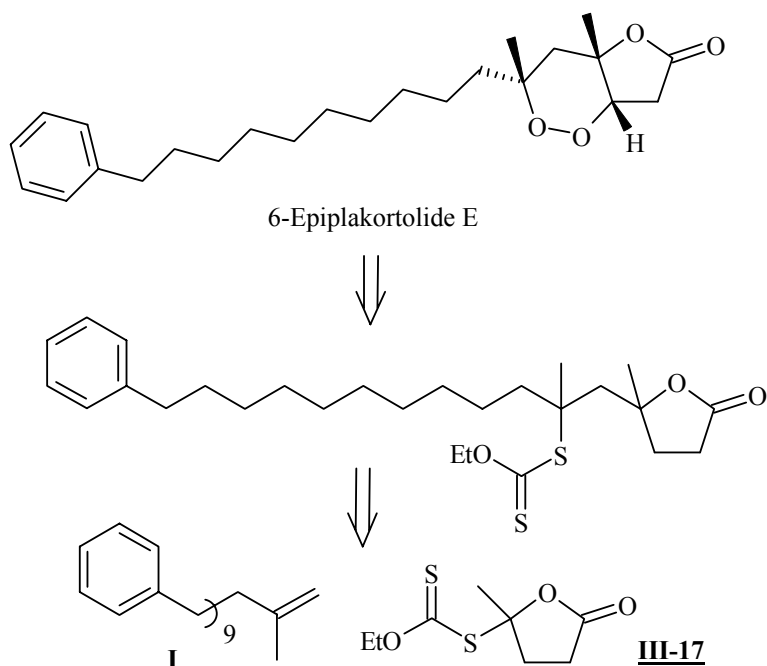


Schéma III-11 : Route rétrosynthétique envisageable pour la synthèse de l'épiplakortolide

Ainsi, une addition radicalaire sur l'oléfine **I** du xanthate **III-17** issu de l'acide lévulinique suivie d'une série de transformations ultérieures permettrait la synthèse de ce composé (malheureusement, par faute de temps, l'étude de cette synthèse n'a pas été poursuivie).

D'autres analogues, présentant un squelette identique, comme la Plakortone D (*Figure III.4*), ont été synthétisés par Hayes et Kitching.¹⁷⁸

¹⁷⁶ (a) Davidson, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7167. (b) Horton, P. A. ; Casapullo, A. ; Minale, L. ; Zollo, F. ; Lavayre, J. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1227.

¹⁷⁷ Jung, M. ; Ham, J. ; Song, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2763.

¹⁷⁸ Hayes, P. ; Kitching, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9718.

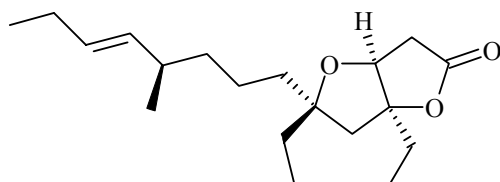


Figure III-4 : Plakortone D

D'autre part, le composé **III-19** peut facilement être converti en lactame **III-23** en 3 étapes, *via* une réduction du groupe xanthate dans l'isopropanol (avec une quantité stoechiométrique de DLP), suivie d'une déprotection de l'amine avec l'acide trifluoroacétique (obtention du produit **III-22** non isolé), et enfin lactamisation en utilisant la triéthylamine (*Schéma III.12*).

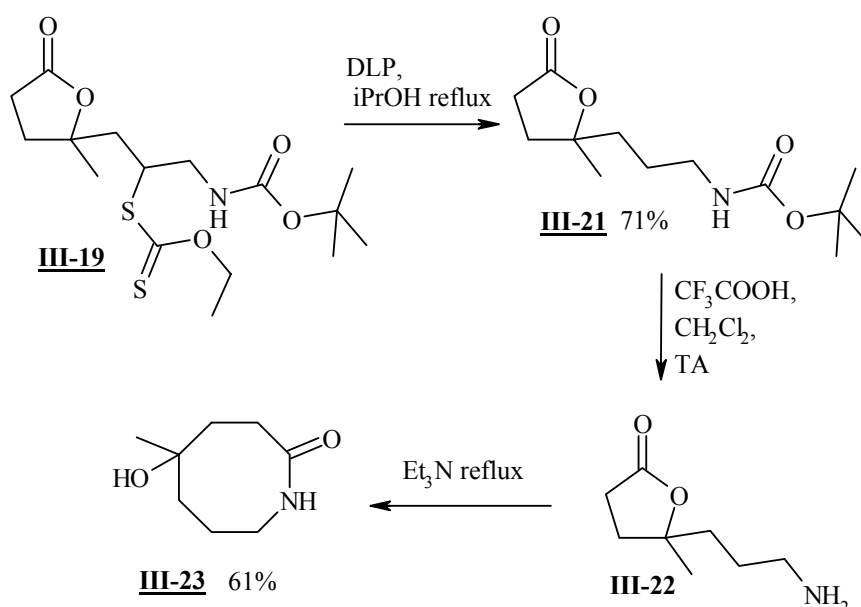


Schéma III-12 : Modification de l'adduit **III-19**

Cette application se révèle être particulièrement intéressante puisque les azocan-2-ones sont des composés présents dans de nombreuses substances médicinales.¹⁷⁹ Quelques exemples de structure sont présentées *figure III.5*.

¹⁷⁹ (a) Ashwood, V. A. ; Buckingham, R. E. ; Cassidy, F. ; Evans, J. M. ; Faruk, E. A. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2194. (b) Thorsett, E. D. ; Harris, E. E. ; Aster, S. D. ; Peterson, E. R. ; Snyder, J. P. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 251.

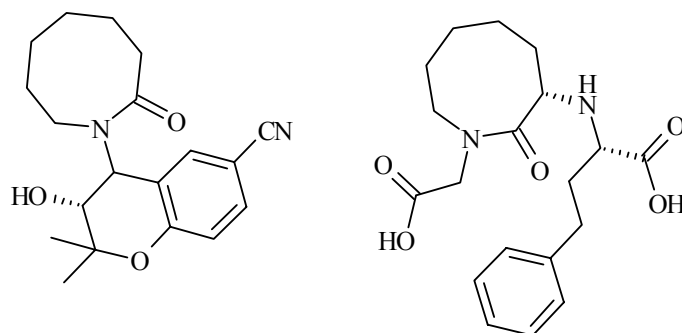


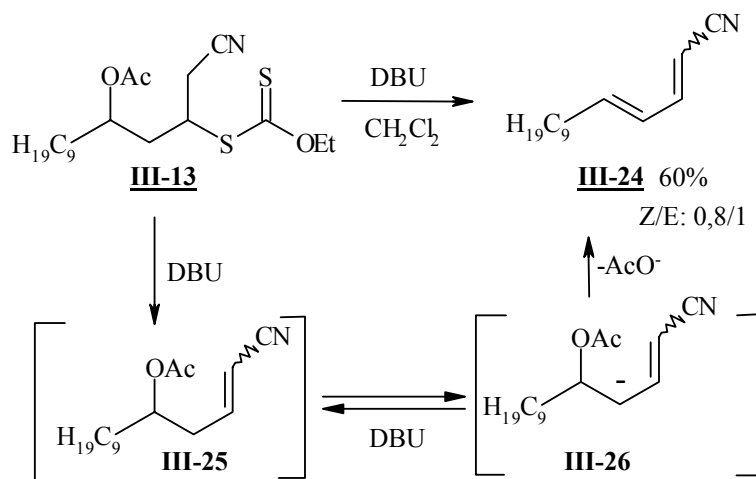
Figure III-5

Ces exemples illustrent une des utilisations possibles des adduits obtenus par la méthode ; il existe cependant d'autres champs d'application particulièrement intéressants.

C. Applications

1. Formation de diènes

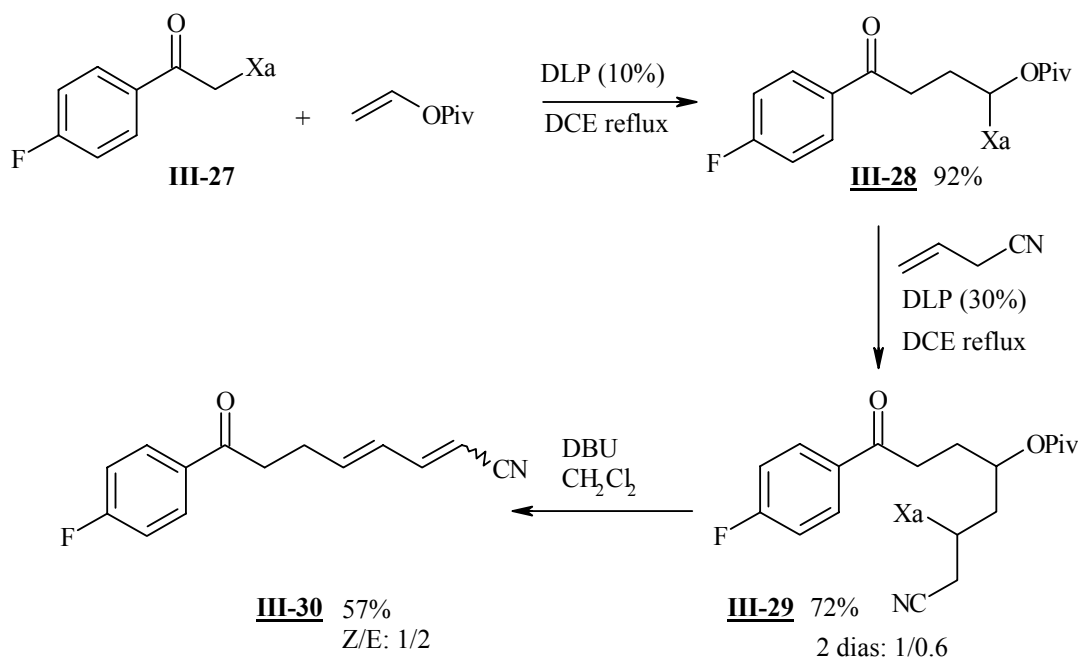
Les adduits issus de l'addition du cyanure d'allyle se relèvent être d'un intérêt particulier. Ainsi, le composé **III-13** peut être converti en diène **III-24** par traitement avec le DBU, *via* une double élimination, comme présenté dans le schéma III.13.


 Schéma III-13 : Formation du diène **III-24**

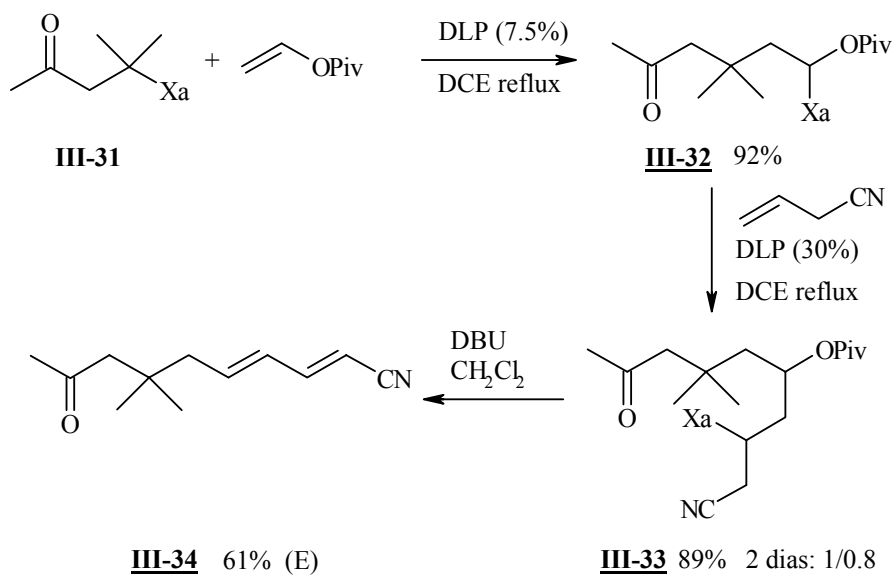
La β -élimination du xanthate engendre le composé nitrile insaturé **III-25**, qui peut alors perdre l'acétate *via* l'anion conjugué **III-26**.

Cette transformation représente un nouvel accès aux 1-cyanodiènes et peut être étendue à d'autres exemples. Des structures plus complexes peuvent être synthétisées par une série de transformations représentées dans le schéma III.14. Cette étude est basée sur le

fait que l'addition radicalaire d'un xanthate sur le pivalate de vinyle conduit au même type de xanthate acyloxy géminé que ceux préparés précédemment à partir des aldéhydes.



Ainsi, dans cet exemple, l'addition du xanthate **III-27** sur le pivalate de vinyle fournit l'adduit radicalaire **III-28** avec un très bon rendement. Cet adduit peut lui aussi s'additionner sur une oléfine, comme le cyanure d'allyle et l'adduit correspondant **III-29** est alors traité avec du DBU pour donner le cyanodiène **III-30**. De la même façon (*Schéma III.15*), le xanthate tertiaire **III-31** peut être converti en cyanodiène **III-34** en 3 étapes.



Finalement, l'addition séquentielle de pivalate de vinyle, puis de cyanure d'allyle peut être appliquée au xanthate **III-17** dérivé de l'acide lévulinique. Dans ce cas, le traitement de l'adduit **III-35** (issu de l'addition du xanthate adduit **III-20** sur le cyanure d'allyle) avec du DBU donne le diène **III-36** et non le triène **III-37** attendu, issu de l'ouverture de la lactone par une troisième étape de β -élimination (Schéma III.16).

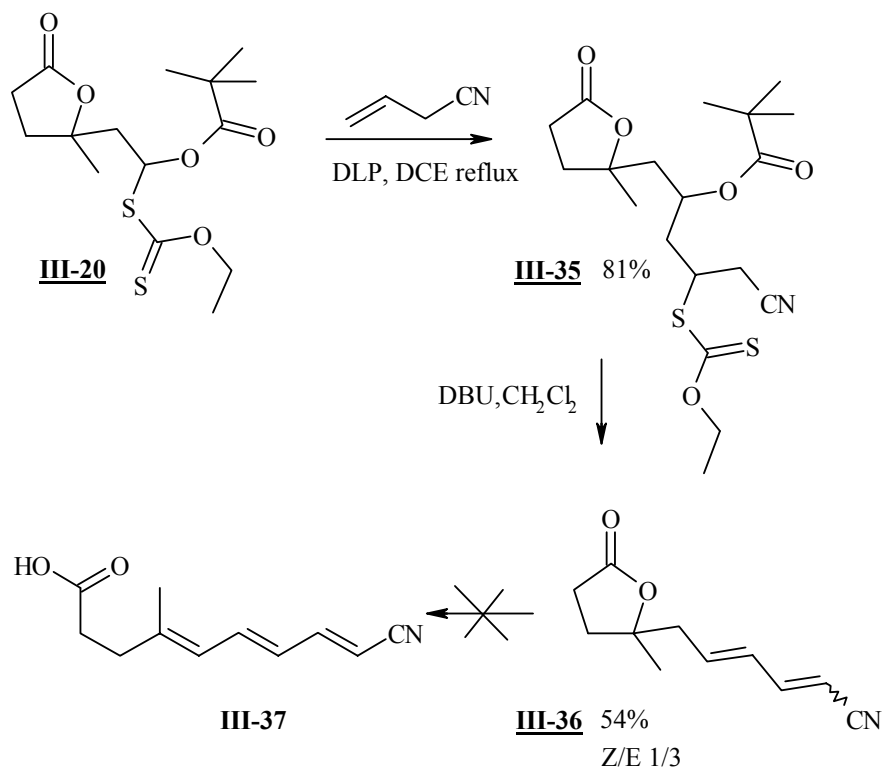


Schéma III-16 : Formation de cyanodiène à partir de l'acide lévulinique

La formation de ces cyanodiènes peut être très utile pour des réactions de Diels-Alder ultérieures. La plupart du temps, les cyanodiènes sont obtenus par conversion d'aldéhydes en nitriles correspondant,¹⁸⁰ par réaction de Wittig sur un aldéhyde convenablement choisi,¹⁸¹ par décomposition thermique de cycle azidotropone,¹⁸² ou encore par oxydation d'un groupe amide.

Les exemples de produits naturels ayant un cyanodiène dans leur structure sont peu nombreux. Il en existe cependant, notamment les calcyculines, isolées par l'équipe de Dumdei,¹⁸³ composés potentiels inhibiteurs de protéine phosphatase.¹⁸⁴ Les structures de la calcyculine A et D sont représentées dans la figure III.6.

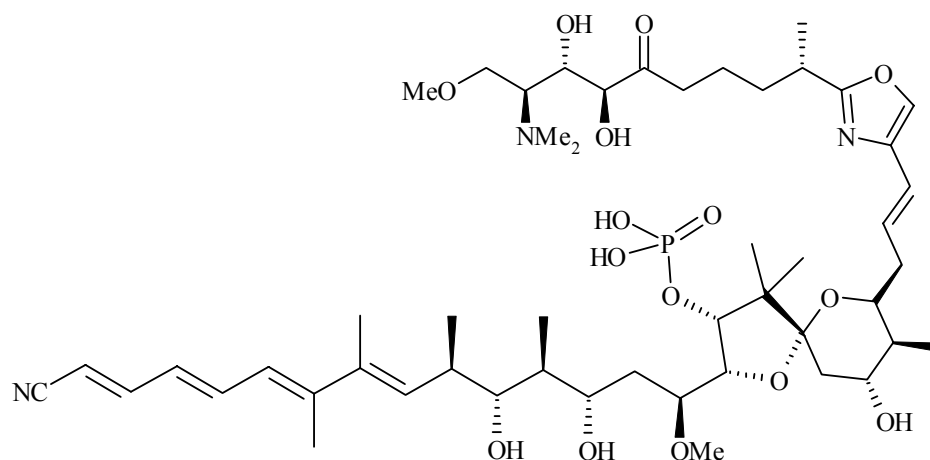
¹⁸⁰ Erman, M. B. ; Snow, J. W. ; Williams, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6749.

¹⁸¹ Xu, M. ; Tsuyoshi, M. ; Hiroyuki, O. ; Hitoshu, I. ; Takashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 100.

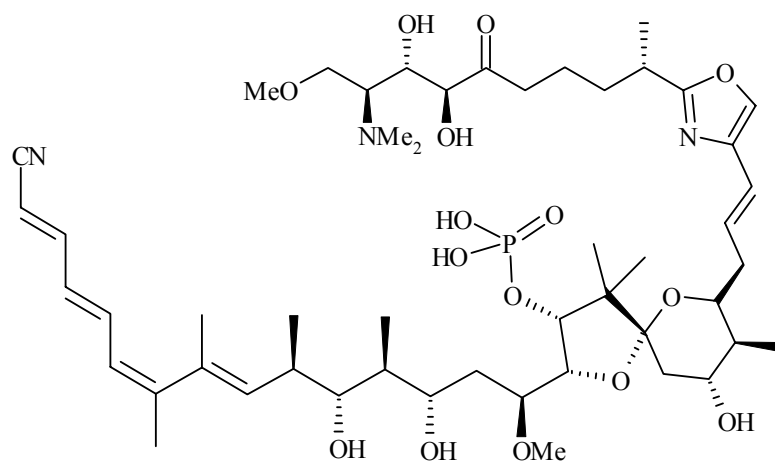
¹⁸² Hobson, J. D. ; Malpass, J. R. *Chem. Commun.* **1966**, 5, 141.

¹⁸³ Dumdei, E. J. ; Blunt, J. W. ; Munro, M. H. G. ; Pannell, L. K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2636.

Ainsi, les cyanodiènes peuvent être utilisés aussi bien en tant qu'intermédiaires de synthèses pour des réactions de type Diels-Alder qu'en synthèse totale par exemple pour la préparation de dérivés calcyculines.



Calcyculine B



Calcyculine D

Figure III-6

2. Synthèse de δ -lactones insaturées

Les δ -lactones insaturées sont particulièrement intéressantes et utiles en chimie médicinale. Elles existent dans de nombreux produits naturels que l'on trouve dans les fruits,¹⁸⁵ les fleurs,¹⁸⁶ les insectes,¹⁸⁷ le beurre¹⁸⁸... Peu de voies de synthèse générale

¹⁸⁴ Ishihara, H. ; Martin, B. L. ; Brautigan, D. L. ; Karaki, H. ; Ozaki, H. ; Kato, Y. ; Fusenati, N. ; Watabe, S. ; Hashimoto, K. ; Uemura, D. ; Hartshorne, D. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, 159, 871.

¹⁸⁵ Kuhn, R. ; Jerchel, D. *Chem. Ber.* **1943**, 76, 413.

¹⁸⁶ Kaiser, R. ; Lamparsky, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1659.

¹⁸⁷ Cavill, G. W. K. ; Clark, D. V. ; Whitfield, F. B. *Aust. J. Chem.* **1968**, 21, 2819.

existent pour ce type de structure ; l'équipe de Keck¹⁸⁹ s'est intéressé à la préparation de lactones α,β -insaturées à partir d'alcools homoallyliques. Il a ainsi développé une synthèse à partir de la réaction de β -acétoxy aldéhydes avec l'énolate de lithium de l'acétate de méthyle (Schéma III.17).

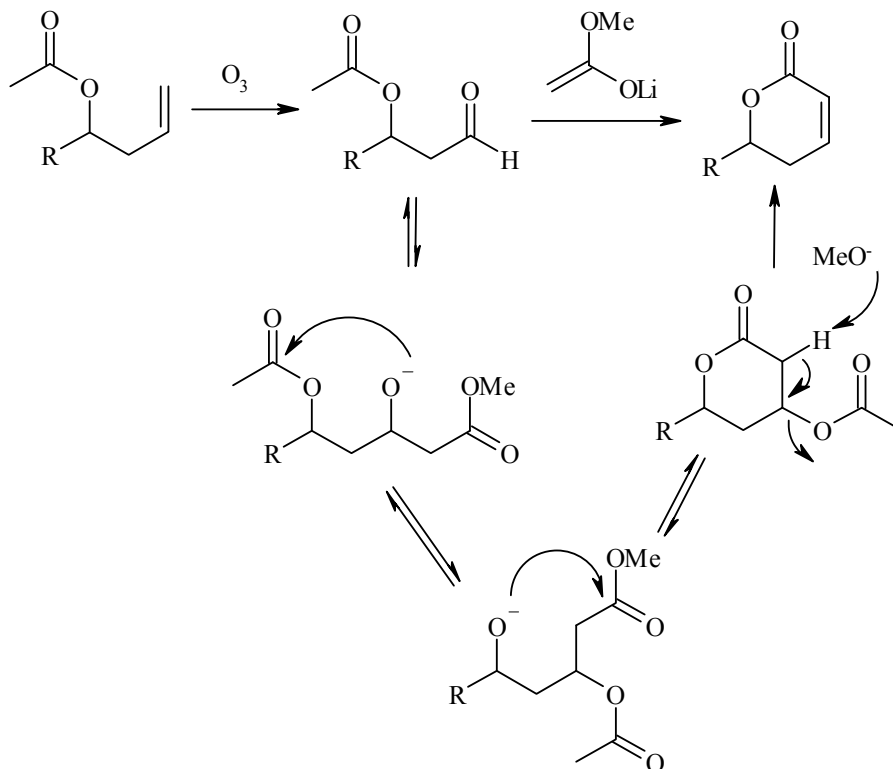


Schéma III-17 : Préparation de lactones α,β -insaturées à partir d'alcools homoallyliques

Au β -acétoxy aldéhyde, obtenu par ozonolyse de l'alcool homoallylique correspondant, est additionné l'énolate de lithium. Une migration d'acétate, suivie d'une lactonisation et d'une β -élimination permet d'obtenir la lactone désirée.

A partir des adduits issus de l'addition radicalaire sur le cyanure d'allyle, il est possible de réaliser de nouvelles transformations permettant une nouvelle voie d'accès aux δ -lactones insaturées, et de proposer une méthode pour aboutir à des composés variés contenant une lactone insaturée.

Ainsi, l'ajout d'acide chlorhydrique concentré au composé **III-13**, en solution dans l'éthanol au reflux, permet de fournir la δ -lactone insaturée **III-38** avec un rendement de 62% (Schéma III.18). En conditions acides, la fonction ester est plus sensible que la fonction xanthate, et l'alcool résultant **III-39** réagit sur la fonction nitrile pour fournir

¹⁸⁸ Nobuhara, A. *Agric. Biol. Chem.* **1968**, 32, 1306.

¹⁸⁹ Keck, G. E. ; Knutson, C. E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 411.

l'imino-éther cyclique intermédiaire **III-40**. L'hydrolyse de ce dernier et la β -élimination du xanthate conduit alors à la lactone insaturée **III-38**.

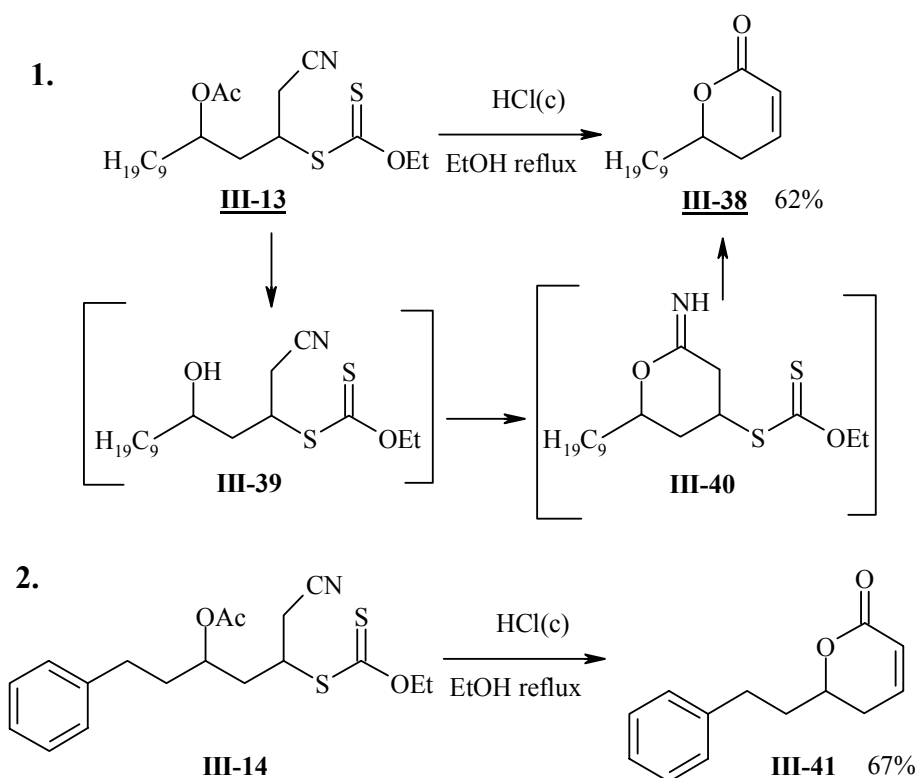


Schéma III-18 : Synthèse de δ -lactones insaturées

De la même façon, en utilisant le produit d'addition **III-14**, la lactone **III-41** est obtenue avec un rendement de 67%.

De telles lactones peuvent aussi être accessibles à partir des adduits **III-11** et **III-12**, obtenus par additions radicalaires sur l'acide buténoïque et l'acide 2-méthylbuténoïque. En soumettant les adduits aux mêmes conditions que précédemment, les lactones **III-42** et **III-43** sont obtenues respectivement avec des rendements de 65 et 68% (Schéma III.19).

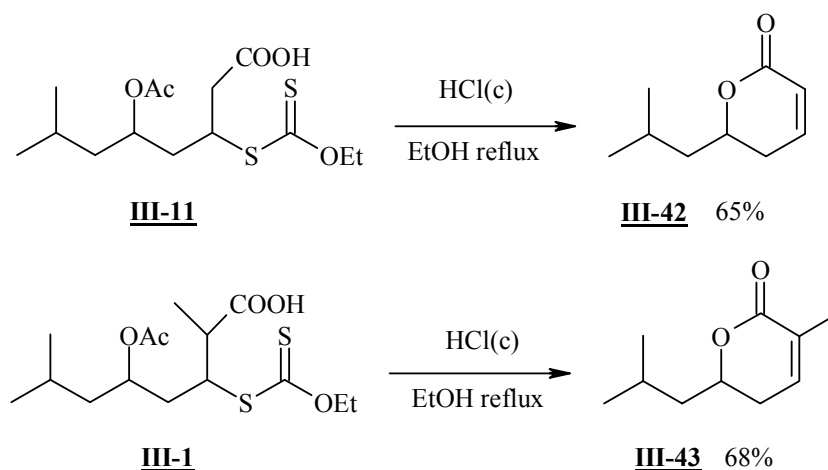


Schéma III-19: Autres exemples de synthèse de δ -lactones insaturées

L'introduction du substituant méthyle est très intéressante puisque de nombreux produits naturels contiennent ce type de structure. Nous en verrons quelques exemples par la suite.

Il est possible d'envisager une extension de cette méthodologie pour la synthèse des lactones insaturées (Schéma III.20). Ainsi, le produit **III-29** issu d'une double addition radicalaire sur le pivalate de vinyle puis sur le cyanure d'allyle, pourrait être transformé en lactone **III-44** sous l'action de l'acide chlorhydrique. De même, la lactone **III-45** devrait être obtenue à partir du produit de double addition **III-33** (Schéma III.20).

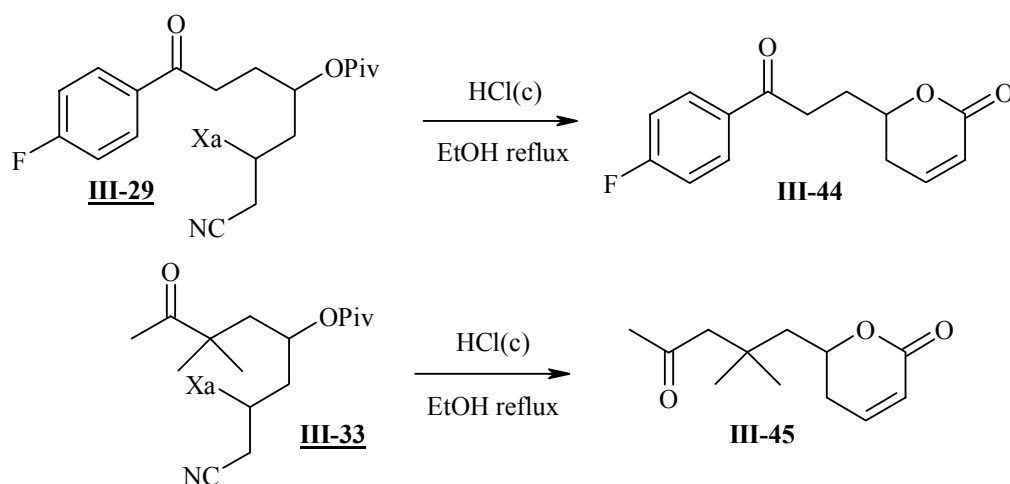


Schéma III-20 : Suggestion d'obtention de nouvelles lactones

En pratique, en soumettant l'adduit **III-29** à l'acide chlorhydrique au reflux de l'éthanol, nous avons isolé le produit **III-46** avec un rendement de 40%, et sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 1/1 (Schéma III.21).

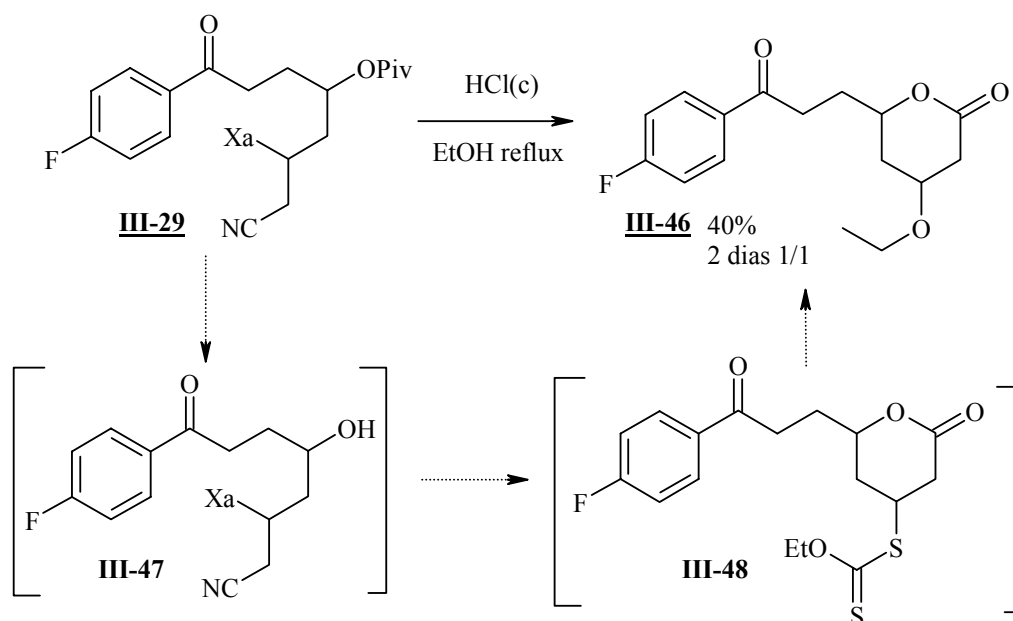


Schéma III-21 : Essai de lactonisation de l'adduit **III-29** Xa = SC(=S)OEt

En traitant le produit **III-46** par une base, telle que le DBU, il serait certainement possible d'obtenir la δ -lactone insaturée **III-44** correspondante.

L'essai de lactonisation sur l'adduit **III-32** n'a pas été concluant. En fait, le produit cyclisé **III-49** est obtenu dans ce cas avec un rendement de 30% sous forme de deux diastérisomères dans un rapport de 2/3. Le mécanisme proposé pour la réaction est représenté dans le schéma III.22. Après β -élimination du xanthate du produit de départ, la forme énolique **III-50** conduit après cyclisation au cycle à 6 chaînons.

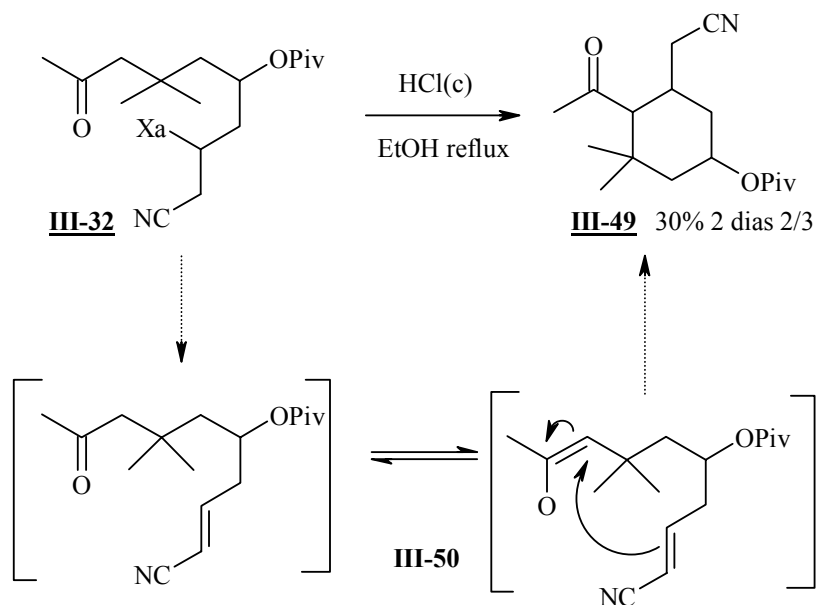


Schéma III-22 : Essai de lactonisation de l'adduit **III-32** Xa = SC(=S)OEt

Ce résultat inattendu paraît particulièrement intéressant ; il serait nécessaire de poursuivre cette étude en essayant la réaction de cyclisation sur d'autres substrats.

Les δ -lactones insaturées sont présentes dans de nombreuses structures de molécules d'intérêt pharmacologiques. La (-)-callystatine A, dont la synthèse totale a été réalisée par l'équipe de Kalesse,¹⁹⁰ en est un bon exemple (Figure III.7).

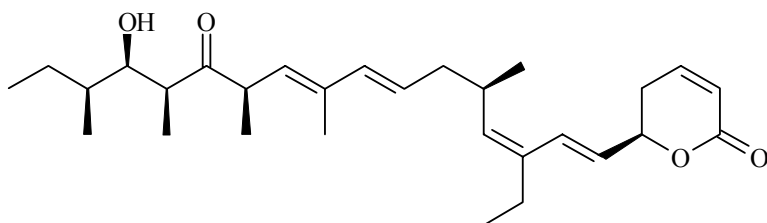


Figure III-7 : Callystatine A

La partie lactone est cruciale pour l'activité biologique de la molécule, qui a des propriétés antitumorales très intéressantes. La massoilactone est également une molécule intéressante puisqu'elle agit comme régulateur de croissance des plantes. Sa synthèse a été réalisée par Bonini (Figure III.8).¹⁹¹

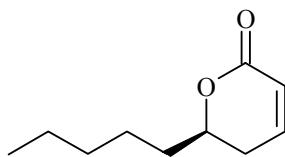


Figure III-8 : Massoilactone

Comme il a été précisé précédemment, les méthyl-lactones insaturées forment une famille de composés biologiquement actifs très importante. Les structures présentent souvent un motif stéroïdal, avec une lactone sur la chaîne latérale, comme la colossolactone, isolée par l'équipe de Gräfe¹⁹² (Figure III.9).

¹⁹⁰ Kalesse, M. ; Quitschalle, M. ; Khandavalli, C. P. ; Saeed, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3107.

¹⁹¹ Bonini, C. ; Piero, P. ; Racioppi, R. ; Licia, V. *Tetrahedron : Asymm.* **1992**, 29.

¹⁹² Kleinwächter, P. ; Anh, N. ; Kiet, T. T. ; Schlegel, B. ; Dahse, H. M. ; Härtl, A. ; Gräfe, U. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 236.

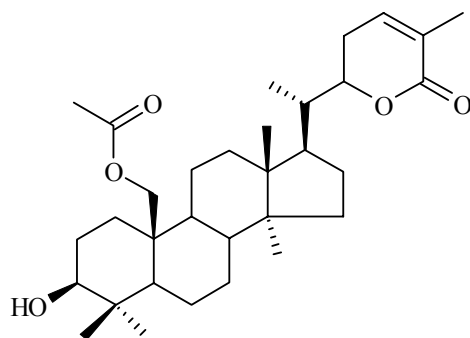


Figure III-9 : Colossolactone A

Cette molécule a des propriétés inhibitrices de 3α -hydroxystéroïde dehydrogénase, ainsi qu'antiinflammatoires, et peut exister sous la forme des colossolactones A à F, les structures différenciant uniquement par la forme du cycle A du stéroïde (pouvant être une lactone, un cycle à 7). L'importance de ce type de structure en chimie médicinale nous a incité à réaliser l'étude de telles structures stéroïdales.

L'approche rétrosynthétique est la suivante (Schéma III.23) :

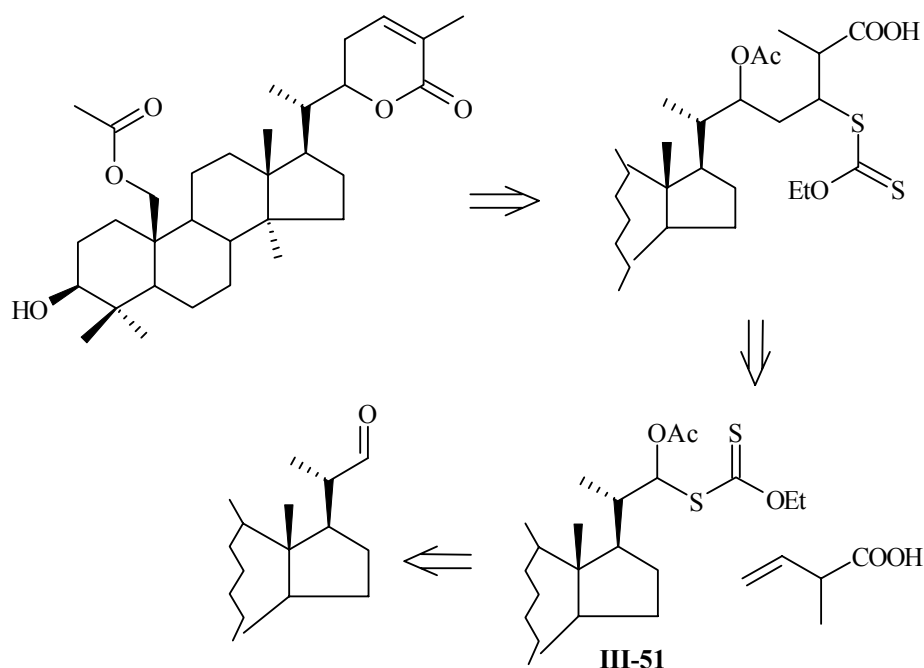


Schéma III-23 : Etude rétrosynthétique de la colossolactone

A partir d'un aldéhyde stéroïdal convenablement choisi, il est possible d'envisager la synthèse du xanthate **III-51** correspondant, par application de notre méthode, puis de réaliser l'addition sur l'acide buténoïque, avant de procéder à la lactonisation. Malheureusement, la synthèse du xanthate **III-51** s'est révélée laborieuse, et le rendement est pour l'instant très faible (dégradation de l'adduit chloré, problème d'encombrement

stérique,...). De plus, les essais d'addition sur l'oléfine n'ont pas été concluants (problème d'encombrement stérique, probablement); il convient donc d'approfondir cette étude afin d'améliorer le rendement du xanthate et de réaliser les transformations ultérieures.

Il paraît également intéressant d'étudier la possibilité de générer des radicaux à partir de sucres comportant une fonction aldéhyde.

D.Conclusion

En résumé, ce chapitre traite de la formation de radicaux issus d'aldéhydes, et de leurs additions sur des oléfines non activées. Cette méthode permet de réaliser une inversion de la réactivité normale des aldéhydes, et permet la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone.

La formation de radicaux à partir d'acétaldéhyde, d'isovaléraldéhyde, d'isobutyraldéhyde, de décanal ou d'hydrocinnamaldéhyde permet l'accès à des adduits radicalaires très variés. Il convient d'élargir ces exemples à d'autres radicaux issus d'aldéhydes.

Les premiers essais à partir du benzaldéhyde n'ont malheureusement pas encore abouti à des résultats intéressants (difficulté de formation du dérivé chloré).

Cependant, la réaction du *p*-trifluorobenzaldéhyde avec le chlorure d'acyle, en présence de chlorure de zinc a conduit au composé **III-52** qui, sans purification intermédiaire est dissout dans l'éthanol en présence de sel de *O*-éthylxanthogénate de potassium ; le xanthate **III-53** est obtenu avec un rendement global de 65% (*Schéma III.24*). Ceci étant, les essais d'additions radicalaires de ce xanthate ont jusqu'alors été infructueux, aussi bien avec une oléfine (même activée) en présence de DLP au reflux du dichloroéthane, qu'à température ambiante avec le triéthylborane comme amorceurs de radicaux. La réaction conduit soit uniquement au produit de départ, soit à une dégradation de celui-ci (avec retour à l'aldéhyde de départ !).

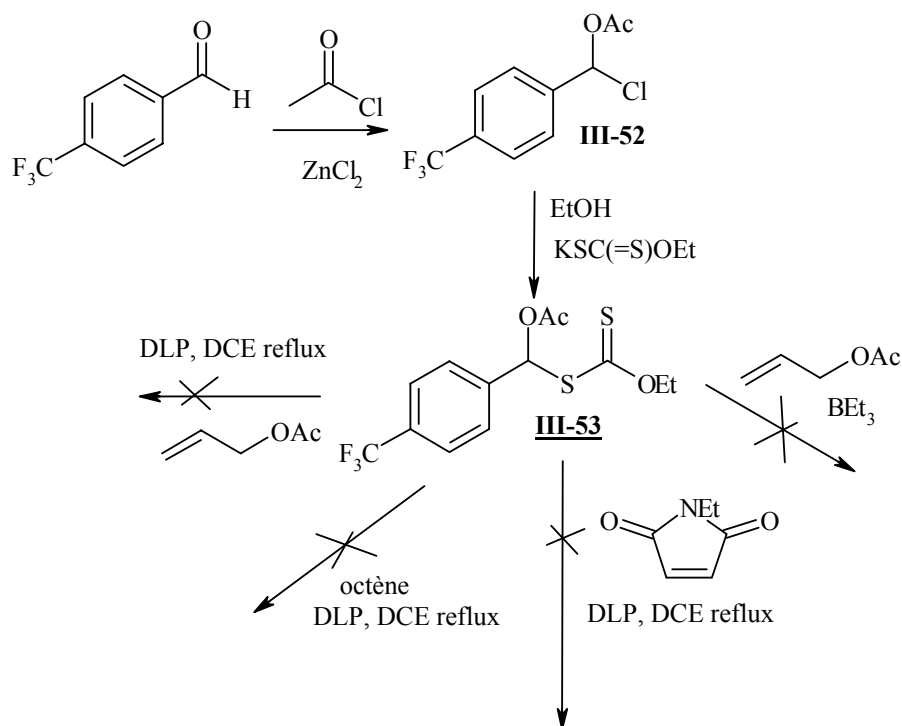


Schéma III-24 : Synthèse du xanthate **III-52** issu du trifluorobenzaldéhyde ; essais d'additions

De plus, l'extension de la méthode aux cétones mériterait d'être envisagée. Si la méthode est efficace pour l'acide lévulinique, il est possible d'imaginer la synthèse de composés chlorés issus de l'acétone, de 3-méthyl-2-butanone, 4-méthyl-2-pentanone et de la cyclohexanone (et autres cycles cétoniques) (*Figure III.10*) et d'étudier la réactivité des xanthates correspondants:

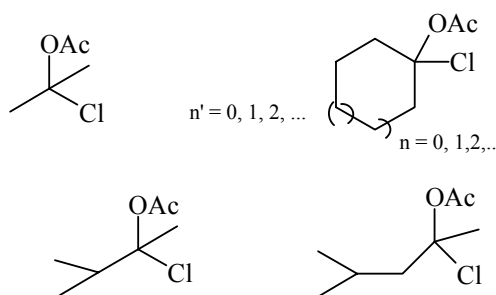


Figure III-10

Ce chapitre nous a permis de développer une approche simple et convergente de synthèse de cyanodiènes et de δ -lactones insaturées. Il convient désormais d'élargir les exemples d'applications directes de cette méthode, notamment en chimie médicinale, comme pour la synthèse de molécules de type épiplakortolide, ou colossolactone.

Enfin, il paraît intéressant de s'interroger sur les réactivités relatives des xanthates décrits dans le deuxième chapitre et ceux de ce chapitre.

Quel radical, entre celui issu du trifluoroacétaldéhyde et celui issu de l'acétaldéhyde, est le plus réactif, par rapport à un piège oléfinique donné ?

Nous avons essayé de répondre à cette question en mettant en compétition ces deux xanthates, dans une réaction d'addition radicalaire sur un piège oléfinique (*Schéma III.25*).

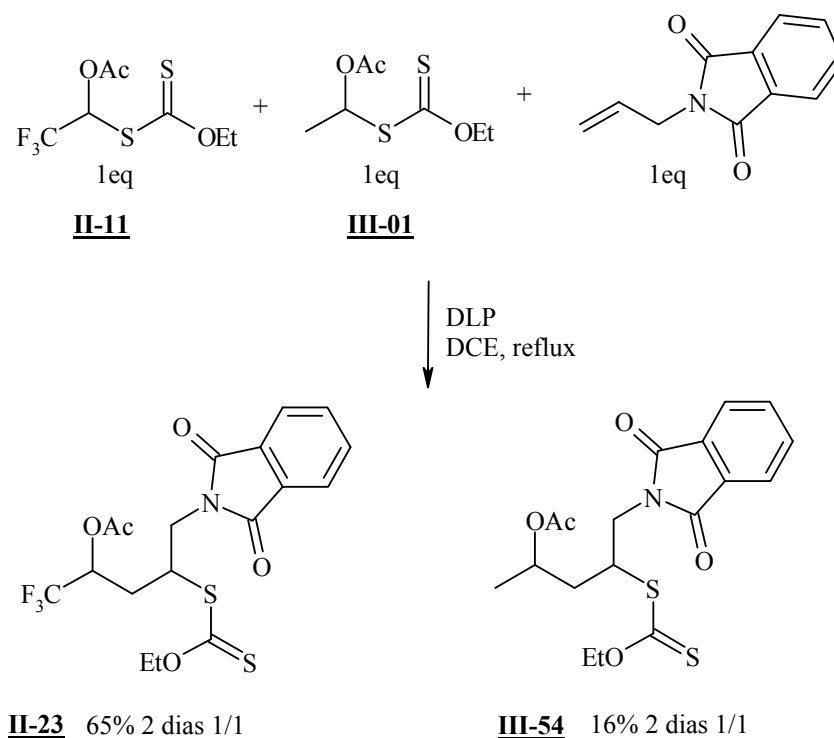


Schéma III-25 : Comparaison de réactivité

La mise en réaction des deux xanthates (même proportion) en présence du piège oléfinique choisi permet de conclure que le xanthate trifluorométhylé **II-11** est plus réactif que le méthylé **III-01** (rapport 4/1 entre les deux produits d'addition). Ceci paraît cohérent en rapport avec le caractère électro négatif du groupement trifluorométhyle, et le caractère captodatif du radical formé.

**IV. La chimie des sels
d'aryldiazonium.
Variation de la réaction
de Leuckart**

A. La chimie des sels de diazonium aromatiques

Les sels d'aryldiazonium (*Figure IV.1*) stabilisés par résonance mais comportant un bon groupe partant, possèdent un large éventail de réactivité qui suscite l'intérêt de nombreux chimistes.

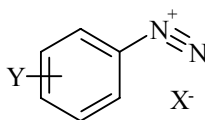


Figure IV-1 : sel d'aryldiazonium

1. Synthèse et réactivité des sels de diazonium aromatiques

a. Synthèse

Les sels de diazonium aromatiques sont obtenus par l'action de l'acide nitreux sur les amines aromatiques¹⁹³ (*Schéma IV.1*).

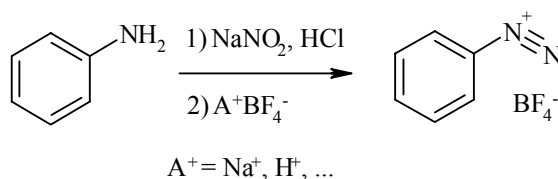


Schéma IV-1 : Synthèse de sels de diazonium aromatiques

Le mécanisme classique permettant de rationaliser cette réaction est celui proposé par Rüchardt¹⁹⁴ (*Schéma IV.2*).

¹⁹³ Griess, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, 120, 125.

¹⁹⁴ Binsch, G. ; Rüchardt, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 173.

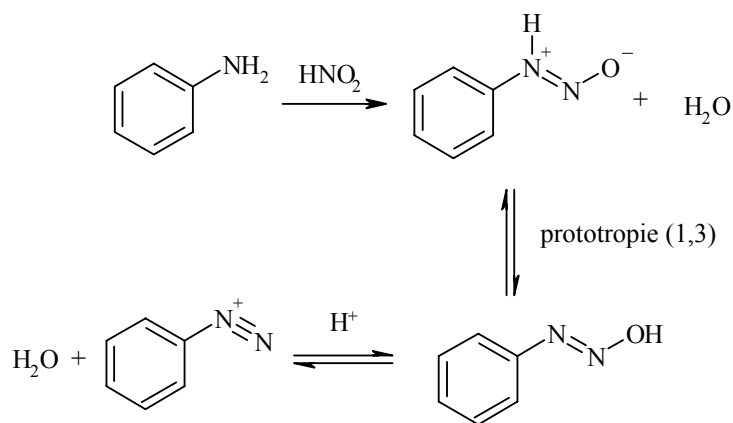


Schéma IV-2 : Mécanisme d'obtention de sel de diazonium aromatique

Les contre-ions utilisés sont BF_4^- , PF_6^- et Cl^- pour leur faible nucléophilie permettant de stabiliser les aryldiazonium en solution. Il faut préciser toutefois que les sels ayant comme contre-ion Cl^- sont peu stables ($T < 5^\circ\text{C}$) et peuvent être explosifs. Par contre, ceux ayant BF_4^- comme contre-ion sont isolables, purifiables et stables jusqu'à 100°C . C'est pourquoi ces derniers sont préférés et très largement utilisés.

b. Réactivité

De même que les triflates, le groupement diazonium est très électroattracteur et constitue un très bon groupement partant. En effet, la dediazotation libère une molécule de N_2 qui est un processus thermodynamiquement très favorable. Cette dediazotation peut se faire selon deux mécanismes principaux, soit de façon hétérolytique, soit homolytique.

Ces deux processus diffèrent peu au niveau énergétique et leur force motrice est la libération d'azote moléculaire. C'est pourquoi, il peut y avoir interférence entre les deux mécanismes et il est parfois difficile de savoir quel processus gouverne la réaction. Le processus homolytique suppose un transfert d'électron qui sera étudié plus loin.

Il est également intéressant de noter que les diazonium aromatiques sont relativement stables en solution (contrairement aux diazonium aliphatiques) car la charge (+) est délocalisée sur le cycle aromatique et ceci d'autant plus qu'il y a un groupement électroattracteur sur le cycle.

Dans tout le reste de l'étude, nous mettrons l'accent principalement sur les mécanismes homolytiques car c'est un moyen très simple d'accéder à des radicaux aryles qui offrent une chimie particulière. De plus, les cations aryles générés par dediazotation hétérolytique sont très instables en solution, fournissant souvent le produit de solvolysse.

c. Génération de radicaux aryles à partir de sels de diazonium aromatiques¹⁹⁵

La dédiazotation de type homolytique suggère un transfert d'électron qui peut se réaliser soit de façon directe entre le donneur et l'accepteur (ici l'ion diazonium aromatique), on parlera de transfert par une sphère externe ; soit après formation d'un adduit entre le donneur d'électrons et l'accepteur, on parlera alors d'un transfert dans la sphère interne (*Schéma IV.3*).

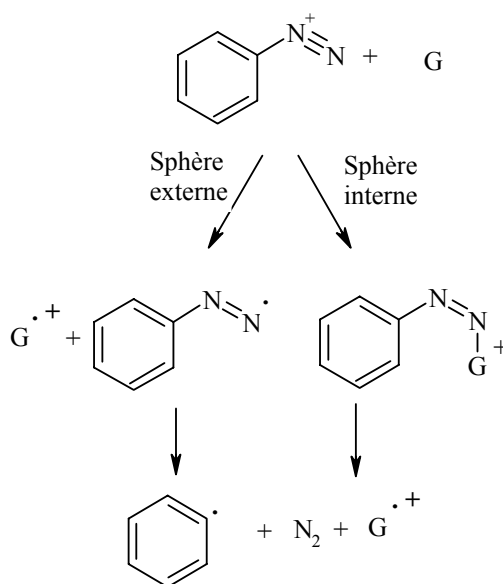


Schéma IV-3 : Mécanisme de transfert d'électron dans la dédiazotation homolytique

Il existe des méthodes pour engendrer des radicaux aryles à partir de sels de diazonium aromatiques :

- Réduction à la surface d'une électrode : il s'agit d'un transfert direct entre une électrode et l'ion diazonium.
- Approche radiolytique : la réduction se fait par l'apport d'un électron solvaté par l'eau. Ce dernier provient de l'irradiation de l'eau avec des rayons γ . La réduction se propage en chaîne si un autre réducteur est présent dans le milieu.
- Transfert d'électrons photoinduit : c'est une dédiazotation sous irradiation lumineuse.
- Réduction par un cation métallique : la réduction est assurée par un métal comme Cu(I), Sn(II), Ti(III), ferrocène, $\text{Fe}(\text{CN})_6^-$... Le mécanisme de

¹⁹⁵ Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765.

transfert d'électrons se fait de façon directe lorsque la sphère de coordination du métal est complète (ex : ferrocène, $\text{Fe}(\text{CN})_6^-$) ou par formation d'un adduit dans le cas contraire (l'aryldiazonium jouant le rôle de ligand).

- Dédiazotation induite par un anion : l'anion peut être le contre-ion de l'aryldiazonium ou un anion ajouté dans le milieu réactionnel. Là encore, le transfert électronique dépend du nucléophile et de la nature plus ou moins dissociante du solvant. En général, les anions I^- et H_2PO_2^- qui sont de bons réducteurs effectuent plutôt des transferts électroniques directs. En revanche, les anions nucléophiles comme HO^- et NO_2^- forment des adduits préalablement au transfert d'électrons.
- Dédiazotation induite par le solvant : dans le cas de solvant électrodonneur mis en présence de sel d'aryldiazonium, le transfert électronique se fait par liaison covalente de l'adduit formé.

Pour conclure, il faut garder également à l'esprit que l'atmosphère inerte (N_2) ou oxydante (O_2) joue un rôle prépondérant dans le type de processus de dédiazotation (homolytique avec N_2 , hétérolytique sous O_2).

2. Exemples de réactions impliquant les sels de diazonium aromatiques en tant qu'intermédiaires de synthèse

a. Les réactions classiques

Le schéma IV.4 présente les principales réactions possibles :

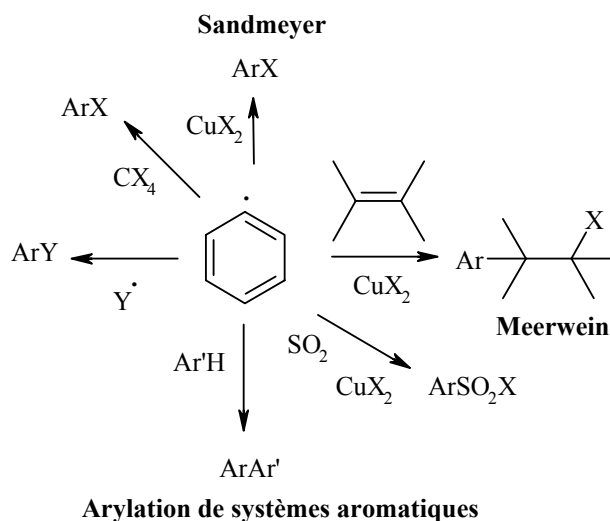


Schéma IV-4 : Réactions classiques des radicaux aryles

La réaction de Sandmeyer¹⁹⁶ est une réaction classique d'halogénéation des aryldiazonium. Le cuivre joue dans cette réaction le double rôle de réducteur et d'agent de transfert de ligand. La réaction de Meerwein¹⁹⁷ a pour objectif d'aryler des oléfines activées par un groupement électroattracteur, en présence de sels de cuivre (I) comme catalyseur. Enfin, l'arylation de composés aromatiques¹⁹⁸ peut être intermoléculaire (réaction de Gomberg-Backmann) ou intramoléculaire (réaction de Pschorr).

b. Synthèse d'hétérocycles

• Hétérocycles azoté¹⁹⁹

Les motifs indoles sont présents dans de nombreux médicaments. L'équipe de Murphy a récemment mis au point une méthode pour accéder à ces motifs en réduisant un sel de diazonium aromatique avec NaI (Schéma IV.5).

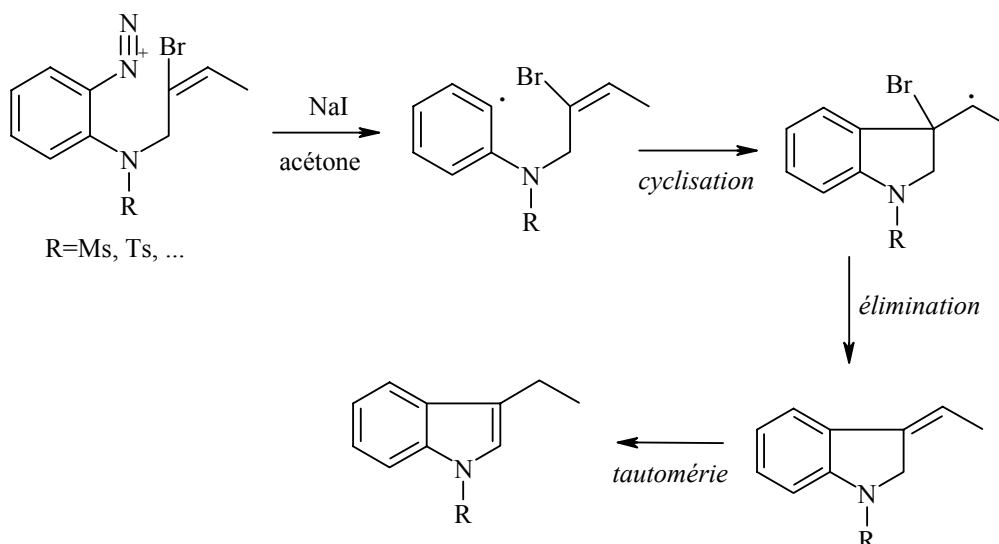


Schéma IV-5 : Mécanisme de formation du motif indole

L'attaque du radical aryle sur l'alcène judicieusement substitué permet la cyclisation 5-*exo* et, suite à l'élimination de Br^\bullet , l'*exo*-alcène tautomérise pour obtenir l'indole désiré.

• Hétérocycles oxygénés²⁰⁰

¹⁹⁶ Sandmeyer, C. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1633.

¹⁹⁷ (a) Meerwein, H. ; Buchner, E. ; Van Emster, K. *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237. (b) Rondestvedt, C. S. *Organic Reactions* **1960**, 189.

¹⁹⁸ Cihen, T. ; Dietz, A. G. ; Miser, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2053.

¹⁹⁹ (a) Murphy, J. A. ; Scott, K. A. ; Sinclair, R. S. ; Lewis, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 41, 7295. (b) Callaghan, O. ; Lampard, C. ; Kennedy, A. R. ; Murphy, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 40, 2395.

L'équipe de Murphy a par ailleurs utilisé le tétrathiafulvalène (TTF) comme agent réducteur des sels de diazonium aromatiques (*Schéma IV.6*) et ce, afin d'accéder à des hétérocycles oxygénés à 5 chaînons.

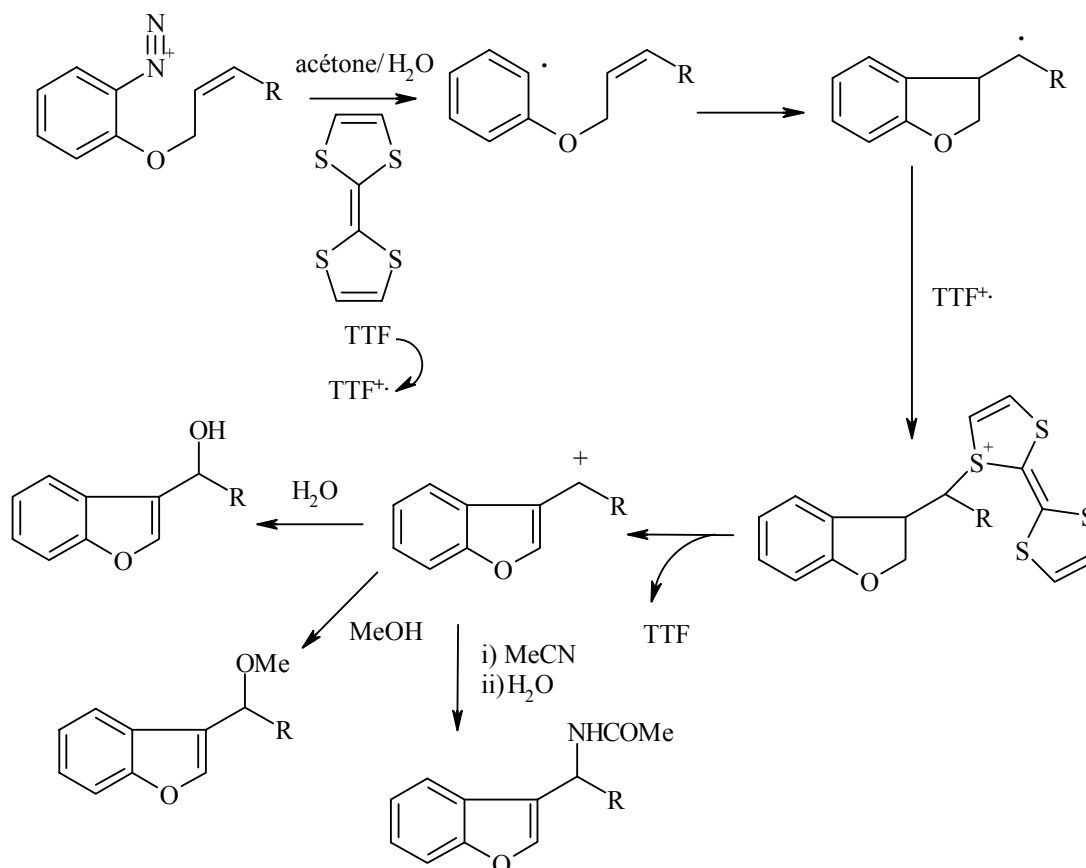


Schéma IV-6 : Synthèse d'hétérocycles oxygénés

Cette méthode procède selon une réaction « one-pot » caractérisée par (i) la formation du radical aryle, ii) la cyclisation 5-*exo*, iii) la capture du radical par le radical cation du tétrathiafulvalène afin de former le sel de sulfonium et iv) la substitution S_N1 , séquence de réactions appelée « radical-polar crossover ».

L'équipe de Murphy a donc mis en évidence une synthèse originale d'hétérocycles variés à partir de sels d'aryldiazonium.

La littérature suggère de nombreuses autres utilisations très élégantes et très originales des sels de diazonium aromatiques. Bien que connus depuis un siècle, ces groupements demeurent très étudiés. La suite du chapitre porte sur l'étude de la réaction

²⁰⁰ (a) Murphy, J. A. ; Begley, M. J. ; Roome, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8679. (b) Bashir, N. ; Callaghan, O. ; Murphy, J. A. Fravishanker, T. ; Roome, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6255. (c) Koizumi, T. ; Bashir, N. ; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7635. (d) Patro, B. ; Merrett, M. C. ; Makin, S. D. ; Murphy, J. A. ; Parkes, K. E. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 421. (e) Callaghan, O. ; Lampard, C. ; Kennedy, A. R. ; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 161.

des sels d'aryldiazonium et des sels de xanthates, qui s'est développée grâce à l'équipe de Beckwith. Nous verrons comment celui-ci a développé une chimie particulièrement intéressante, et comment, à partir de ces résultats, et de l'étude de la réaction de Leuckart, notre laboratoire a pu proposer une nouvelle synthèse originale d'hétérocycles portant une fonction xanthate variés.

B. Antécédents

1. Les réactions intramoléculaires de Beckwith

La réaction de Meerwein, présentée dans la première partie du chapitre, consiste à additionner des oléfines activées sur le sel d'aryldiazonium avec un catalyseur au cuivre (II). Ce type de réaction a été étudié avec des exemples intramoléculaires par Beckwith.²⁰¹ Ils utilisent des sels de cuivre (II) dans le DMSO pour réaliser la cyclisation (*Schéma IV.7*).

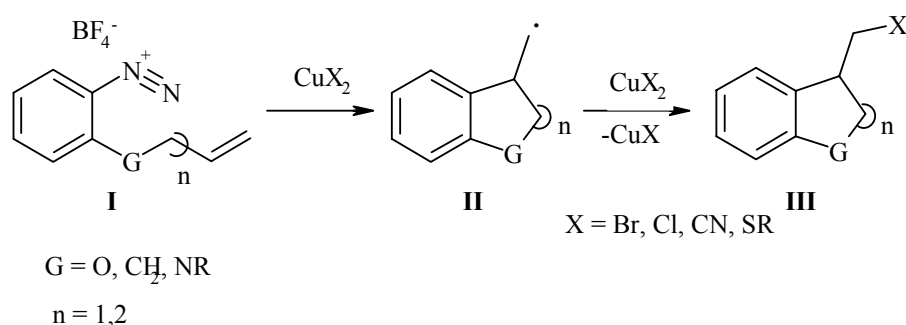


Schéma IV-7 : Réaction de Beckwith

Dans le cas où $n=1$, la cyclisation s'effectue selon le mode 5-*exo* et cette régiosélectivité est cohérente avec les résultats précédemment obtenus lors d'addition intramoléculaires de radicaux aryles pour former des cycles de tailles petites (5-*exo* toujours majoritaire par rapport à 6-*endo*).²⁰² De même, aucun produit non cyclisé tel que **IV** n'est observé (*Schéma IV.8*).²⁰³

²⁰¹ Beckwith, A. L. J. ; Gara, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5689.

²⁰² Beckwith, A. L. J. ; Gara, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 795.

²⁰³ (a) Johnston, L. J. ; Luszyk, J. ; Wayner, D. D. M. ; Abeywickrema, A. N. ; Beckwith, A. L. J. ; Scaiano, J. C. ; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4594. (b) Abeywickrema, A. N. ; Beckwith, A. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 464.

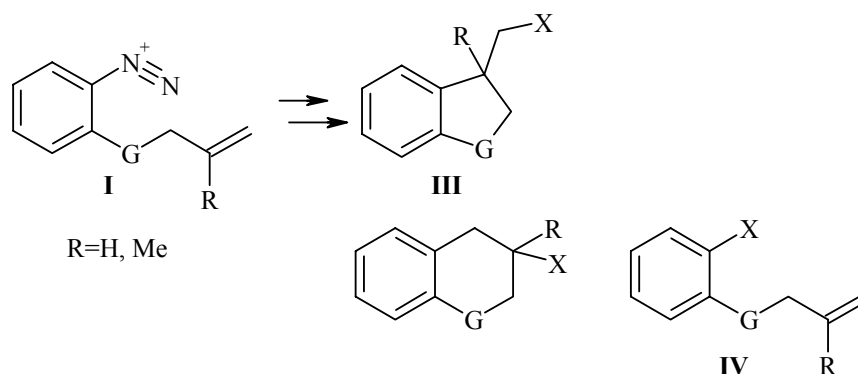


Schéma IV-8 : Produits possibles lors de la cyclisation

Le processus suit un mécanisme radicalaire en chaîne, avec un transfert d'électron par sphère externe, dont les étapes de propagation sont représentées dans le *schéma IV.9*. ArN_2^+ représente le sel d'aryldiazonium **I** et R^\bullet le radical cyclisé **II**.

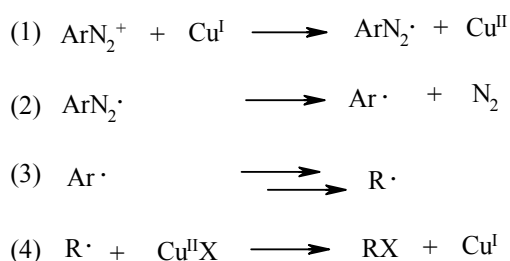


Schéma IV-9 : Mécanisme radicalaire – étapes de propagation

Dans l'équation 4, l'halogénure de cuivre II effectue un transfert d'atome sur le radical cyclisé **II** pour former le dérivé halogéné **III**. Le cuivre II est alors réduit en cuivre I, qui peut ainsi générer un nouveau radical du sel d'aryldiazonium par transfert d'électron (équation 1). Pendant la réaction, l'halogénure de cuivre II, qui permet le transfert d'atome et la propagation de la chaîne, est en concentration relativement élevée, ce qui contribue à la bonne efficacité de la réaction. D'autre part, la réaction est initiée par des traces de cuivre I présent dans l'halogénure de cuivre II.

Beckwith a également montré l'importance du solvant (DMSO) qui facilite la propagation de chaîne par transfert d'halogène, sans doute grâce à une augmentation du potentiel rédox $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$. Lorsqu'il utilise de l'acétone, le pourcentage de composé halogéné **III** obtenu est nettement moins bon.

Une autre publication de Beckwith et Abeywickrema²⁰⁴ concerne la réaction intramoléculaire de Meerwein, où la source de radical est alors l'ion thiophénolate. Les auteurs proposent l'existence d'une réaction bimoléculaire rapide entre le cation diazonium

²⁰⁴ Abeywickrema, A. N. ; Beckwith, A. L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8227.

et l'anion ($k \gg 10^9 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$), conduisant à l'intermédiaire covalent diazosulfure (*Schéma IV.10*).

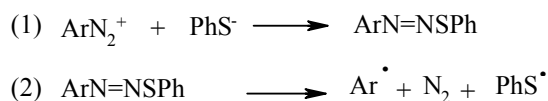


Schéma IV-10 : Mécanisme proposé par l'équipe de Beckwith

La thermolyse du diazosulfure conduit au radical aryle qui peut ensuite subir d'autres étapes de propagation comme dans le *schéma IV.9*. Ici, la thiodediazotation s'effectue *via* un mécanisme de type $\text{S}_{\text{RN}}1$ ²⁰⁵ : transfert d'électron, suivi de la perte d'azote, et formation du radical aromatique. Ces études mécanistiques ont, d'autre part révélé la possibilité au sel d'aryldiazonium, comme **V**, de réagir avec l'ion thiophénolate (*Schéma IV.11*).

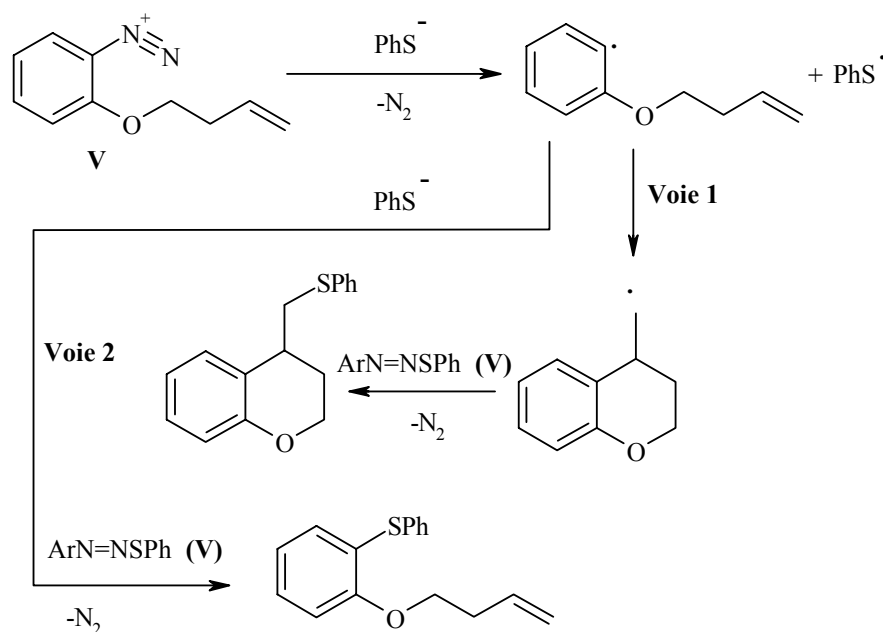


Schéma IV-11 : Réaction secondaire

Ainsi, une route compétitive peut exister, avant que la réaction de cyclisation ait lieu, pour former un radical anion qui commence une propagation de chaîne par transfert d'électron au diazosulfure et mène à l'arylsulfure (*Schéma IV.12*).

²⁰⁵ (a) Galli, C. ; Bunnet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5689. (b) Ciminale, F. ; Bruno, G. ; Testaferri, L. ; Tiecco, M. ; Martelli, G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4509.

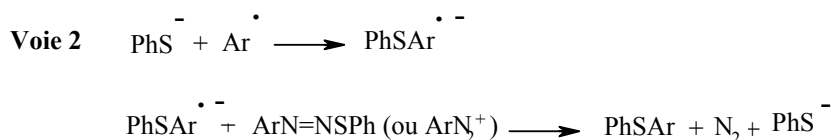


Schéma IV-12 : Mécanisme de la réaction secondaire

Cette réaction secondaire compétitive est à prendre en compte et dépend des concentrations relatives de ArN_2^+ et de PhS^- . Récemment, Beckwith²⁰⁶ décrit l'utilisation de l'ion iodure comme source d'électrons, avec un processus équivalent à celui décrit ci-dessus.

2. La réaction de Leuckart

Une des plus vieilles méthodes pour la synthèse de thiophénols a été élaborée par Leuckart.²⁰⁷ Dans cette réaction, un sel d'aryldiazonium est traité avec le sel de *O*-éthylxanthogénate de potassium pour donner le composé arylxanthate **VII**, qui est ensuite traité en milieu alcalin pour donner le thiophénol (*Schéma IV.13*). Les rendements de la réaction sont bons (plus de 80%).

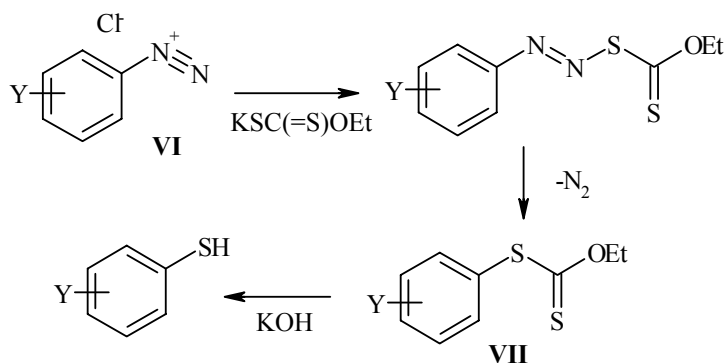


Schéma IV-13 : Réaction de Leuckart

Cette synthèse possède un risque d'explosion qui a suscité l'attention de nombreux chercheurs. Proposer un mécanisme de cette réaction impliquerait la possibilité de trouver une modification permettant des éventuelles applications, comme la préparation de thiophénols sur plus grande échelle, sans risque.

²⁰⁶ Beckwith, A. L. J. ; Meijs, G. F. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1922.

²⁰⁷ (a) Leuckart, R. *J. Prakt. Chem.* **1890**, 41, 179. Pour une revue, voir : (b) Baguley, P. A. ; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3072. (c) Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765.

3. Mécanisme de la réaction de Leuckart

Grâce à l'analogie avec la chimie radicalaire des xanthates, et grâce aux données de la littérature exposées précédemment, notamment les résultats de Beckwith, il est possible de suggérer un mécanisme pour cette réaction (*Schéma IV.14*). Comme dans la réaction de Beckwith avec le thiophénolate, c'est l'anion xanthogénate du sel d'éthylxanthogénate de potassium qui est source de radicaux et qui permet la formation du *S*-aryldiazo xanthate **VIII**. Après transfert d'électron, perte d'azote et formation du radical aromatique, celui-ci peut alors subir une réaction en chaîne similaire à celle proposée pour les xanthates aliphatiques. Le processus en chaîne doit être très efficace puisque la liaison N-S est très faible.

Dans son processus, Leuckart utilise une solution glacée de l'aniline dans un acide minéral aqueux, à laquelle est ajouté du nitrite de sodium pour la diazotation ; par la suite, le sel d'éthylxanthogénate de potassium est additionné.

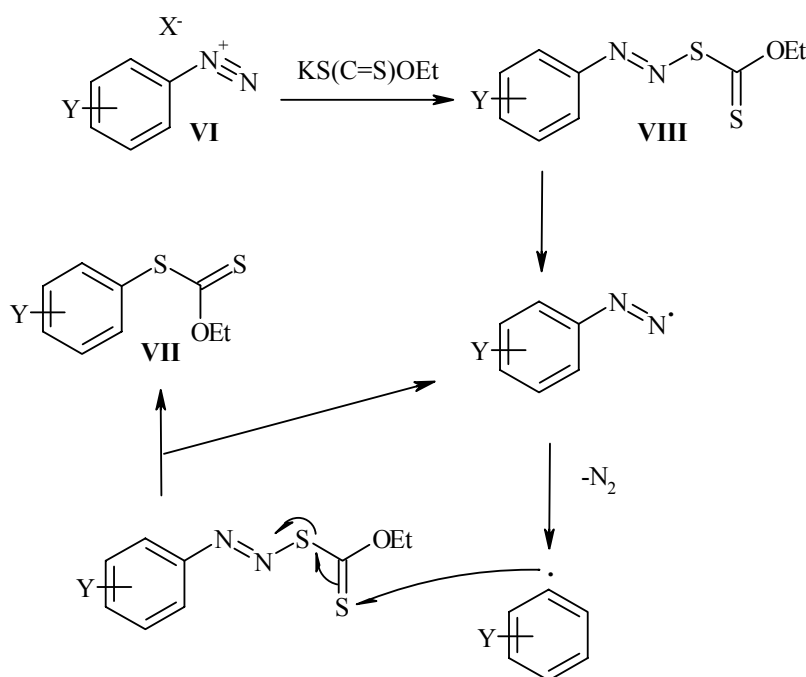


Schéma IV-14 : Mécanisme radicalaire proposé pour la réaction de Leuckart

La formation de l'intermédiaire *S*-aryldiazo xanthate doit être rapide et, puisque celui-ci n'est habituellement pas soluble dans l'eau, il se sépare de la solution aqueuse. Si une initiation spontanée se génère, par exemple par la présence de radicaux dans le milieu, par la lumière ambiante, ou par une légère décomposition du sel de diazonium, alors un processus en chaîne extrêmement puissant se met en place, et induit une évolution exothermique due au dégagement d'azote, conduisant certaines fois à une explosion.

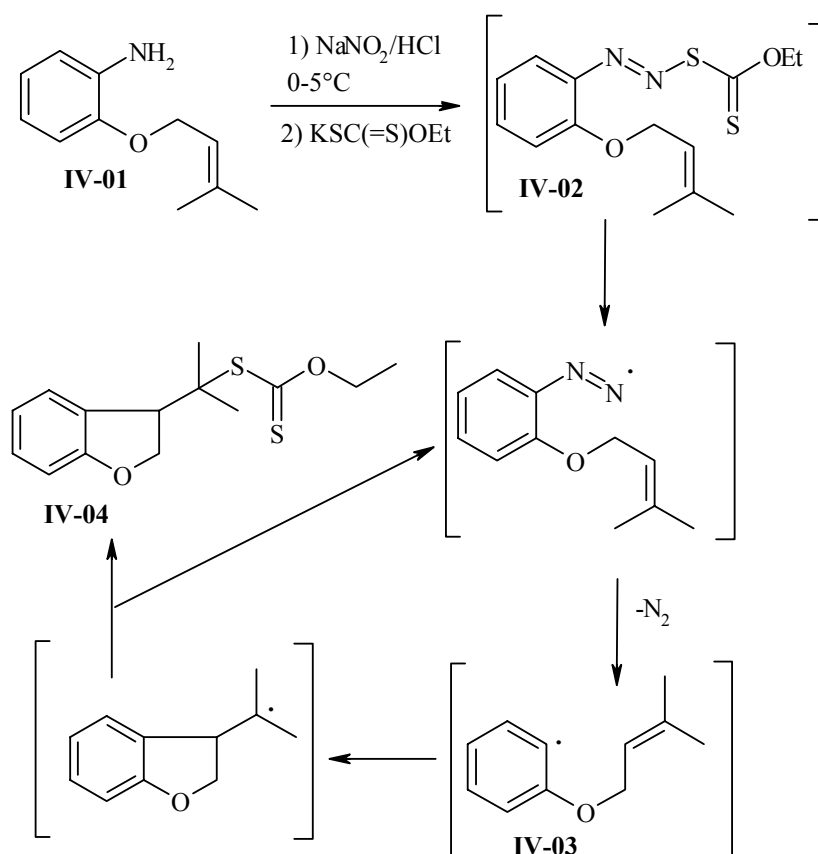
Ce danger augmente bien évidemment avec l'échelle de produit utilisée pour la réaction de Leuckart.

Pour remédier à ce problème, et afin d'utiliser le potentiel synthétique de l'intermédiaire radicalaire aryle, déjà étudié précédemment, notamment par Beckwith, nous avons décidé de modifier la procédure expérimentale et d'améliorer ainsi la réaction en réalisant un système bi-phasique. Pour cela, un solvant organique inerte doit être ajouté au milieu réactionnel avant l'addition du sel de xanthate. Ainsi, le *S*-aryldiazo xanthate ne s'accumule jamais et la chaîne radicalaire a lieu dans la phase organique où la concentration en diazoxanthate est maintenue faible en contrôlant la vitesse d'addition du sel de xanthate. Finalement, la réaction secondaire évoquée précédemment dans l'exemple de Beckwith -*Schéma IV.11* et *IV.12*- sera minime puisque le sel de xanthate, donc l'anion xanthogénate, ne s'accumule pas dans le milieu réactionnel.

C. Formation d'hétérocycles variés substitués par la fonction xanthate

Cette modification suggérée a pu être premièrement testée avec le 2-aminophénol *O*-prénylé **IV-01** comme partenaire aniline. Suite à l'étape de diazotation, du cyclohexane est ajouté et le milieu est dégazé par courant d'azote pour éviter les interférences avec l'oxygène-triplet. Le sel d'éthylxanthogénate de potassium est alors ajouté par portions, sous agitation vigoureuse. Le suivi par CCM permet d'examiner clairement la présence de l'intermédiaire diazoxanthate **IV-02** dans la phase organique, qui évolue lentement vers le dihydrobenzofurane désiré. Celui-ci est isolé avec un rendement global de 64% basé sur l'aniline **IV-01**.²⁰⁸ L'intermédiaire radicalaire aryle **IV-03** est ainsi capturé par l'oléfine interne, et la chaîne est propagée, comme le montre le *schéma IV.15*.

²⁰⁸ Lorsque le composé **IV-01** est préparé en utilisant les conditions initiales de réaction de Leuckart, le rendement chute à 40%. Je tiens à remercier Gilles Ouvry pour avoir essayé cette réaction sous ces conditions, et m'avoir ainsi permis de découvrir le fort potentiel de cette chimie des diazoniums.

Schéma IV-15 : Obtention du dihydrobenzofurane **IV-04**

La modification de la réaction de Leuckart a donc été ensuite appliquée à plusieurs anilines substituées. La synthèse des anilines a été effectuée en plusieurs étapes à partir du 2-nitrophénol (allylation, réduction du groupe nitro), de la 2-nitroaniline (protection de l'amine secondaire, allylation, réduction du groupe nitro), de la 2-chloro-3-nitropyridine (substitution nucléophile de l'allylamine, protection de l'amine secondaire, réduction du groupe nitro), ou encore du 2-fluoronitrobenzène (substitution nucléophile par le thioallyle, oxydation du soufre, réduction du groupe nitro), permettant respectivement la formation d'hétérocycles de type benzofurane, indole, pyrrolopyridine, et benzothiophène.

Le schéma IV.16 résume les étapes de synthèse permettant de conduire, à partir du 2-nitrophénol (substitué ou non), aux différentes phénylamines.

La synthèse des anilines 2-(3-méthyl-but-2-ényloxy)-phénylamine **IV-01** et 2-[(*E*)-but-2-ényl]oxy]-phénylamine **IV-05** ont été décrites dans la littérature.²⁰⁹

²⁰⁹ (a) Beckwith, A. L. J. ; Gara, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 593. (b) Gordon, F. M. ; Athelstan, L. ; Beckwith, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5890. (c) Fletcher, R. J. ; Lampard, C. ; Murphy, J. A. ; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1995**, 623.

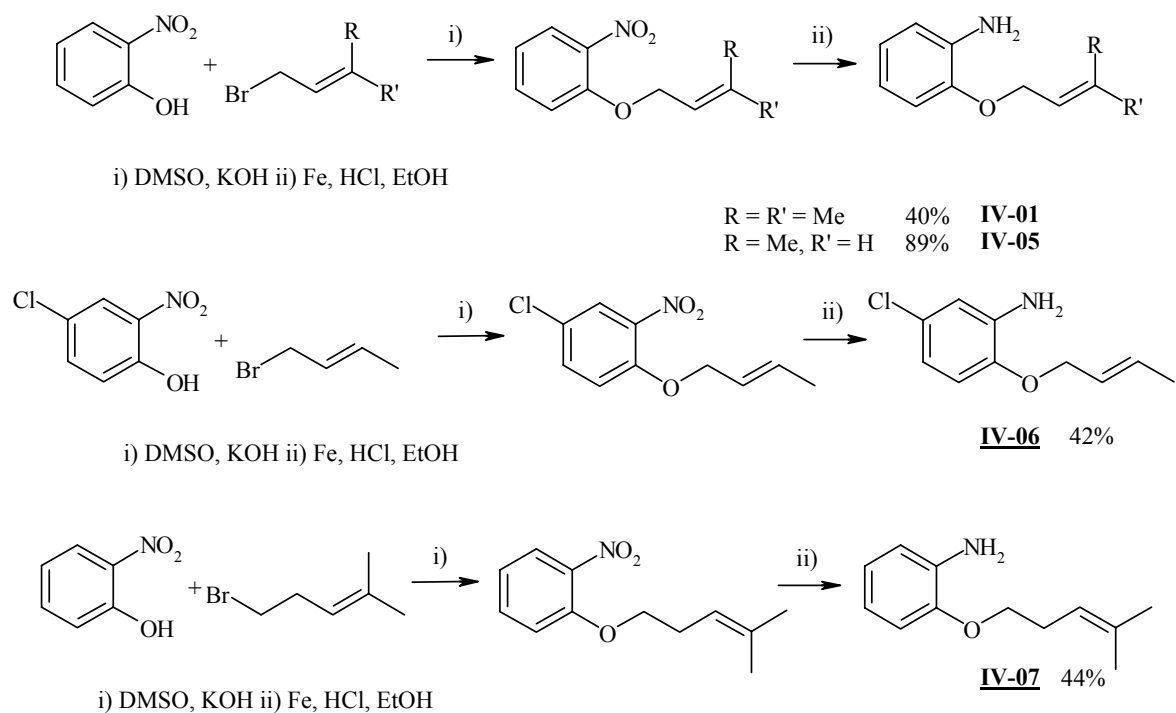


Schéma IV-16 : Synthèse des anilines de départ, à partir du 2-nitrophénol (NB : rendements sur les 2 étapes).

Dans le *Schéma IV.17*, la synthèse des différentes anilines à partir de la 2-nitroaniline (substituée ou non) est présentée.

La synthèse des anilines *N*-(2-amino-phényl)-*N*-(3-méthyl-but-2-ényl)-benzamide **IV-08** et *N*-(2-amino-phényl)-*N*-((*E*)-but-2-ényl)-benzamide **IV-09** ont été décrites dans la littérature.²¹⁰

²¹⁰ Murphy, J. A. ; Rasheed, F. ; Gastaldi, S. ; Ravishanker, T. ; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1549.

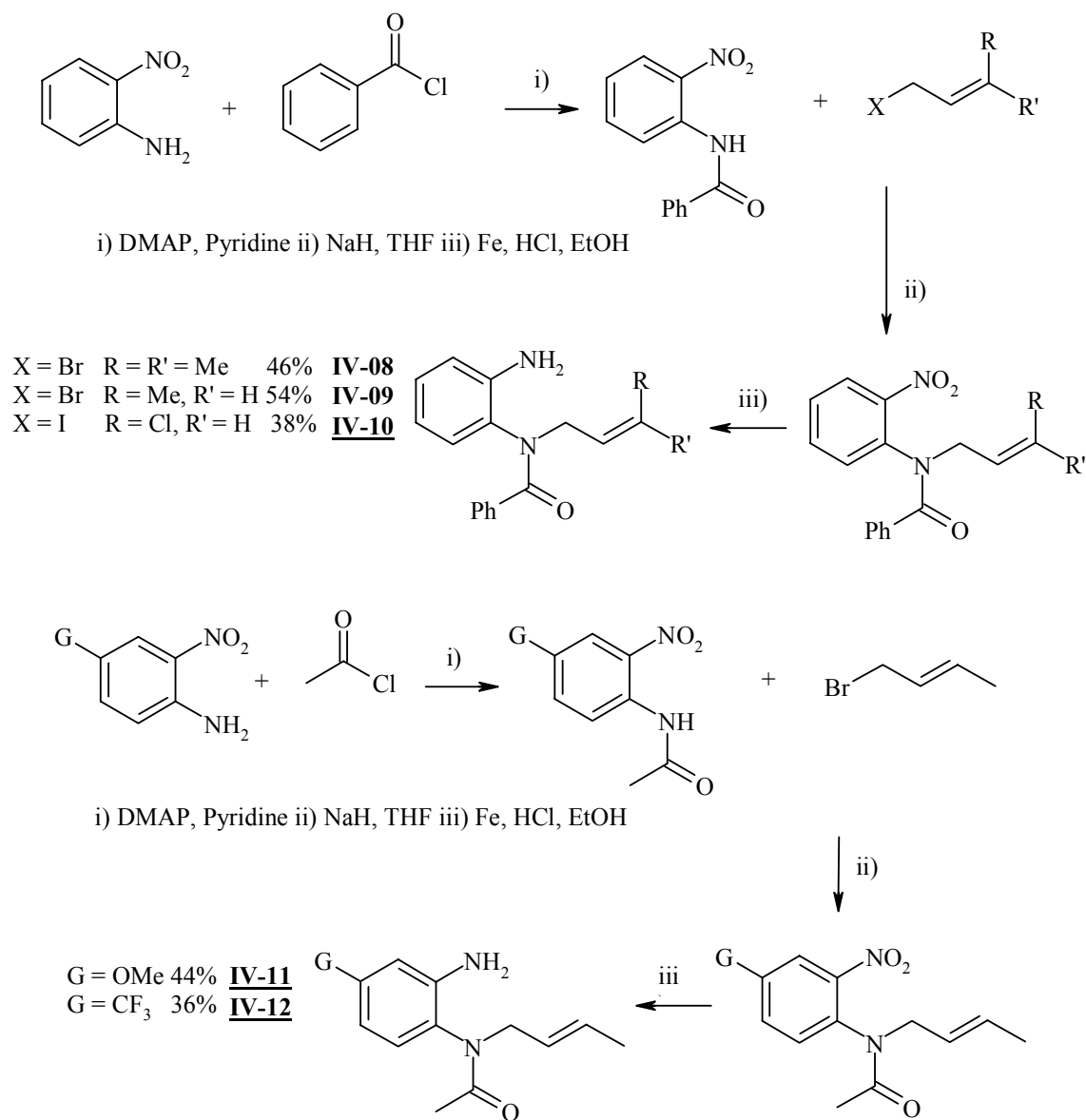


Schéma IV-17 : Synthèse des anilines de départ, à partir de la 2-nitroaniline

(NB : rendements sur les 3 étapes).

A partir de la 2-chloro-3-nitropyridine ou du 2-chloronitrobenzène, il est possible de synthétiser les anilines correspondantes **IV-13** et **IV-14** suivant la synthèse représentée dans le schéma IV.18 :

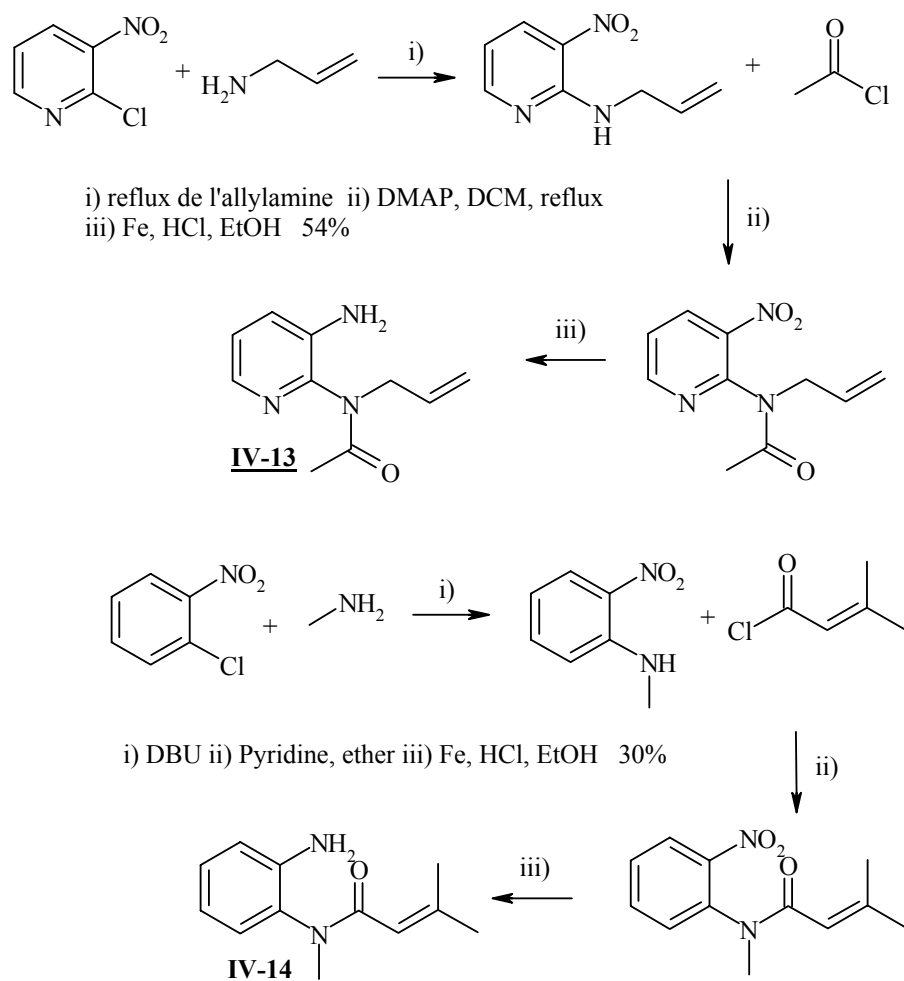


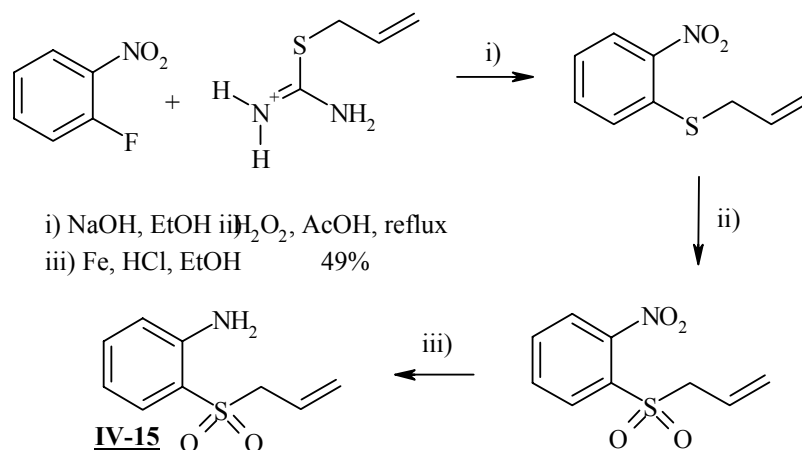
Schéma IV-18 : Synthèse des anilines de départ (NB : rendements sur les 3 étapes).

Enfin, à partir du 2-fluoronitrobenzène, il est possible de synthétiser le dérivé soufré anilinique **IV-15** correspondant (*Schéma IV.19*).

Le choix d'oxyder le composé sulfanyle en sulfonyle a été réalisé en résonance avec les données de la littérature, rapportant la formation du 1,2,3-benzothiodiazole à partir du *o*-aminobenzenthiole *via* le processus de diazotation.²¹¹ En réalisant la réaction avec la 2-(prop-2-ène-1-sulfanyl)-phenylamine, nous avons pu synthétiser, comme prévu, le 1,2,3-benzothiodiazole...

L'oxydation du soufre permet d'éviter cette réaction secondaire et ainsi d'obtenir le produit cyclisé attendu.

²¹¹ Overberger, C. G. ; Mazzeo, M. P. ; Godfrey, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 1407.



Formation du 1,2,3-benzothiadiazole

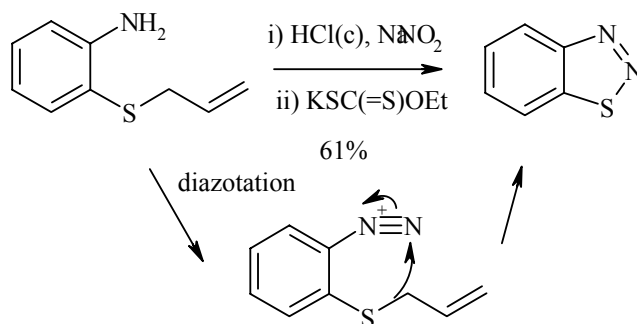
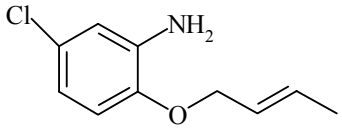
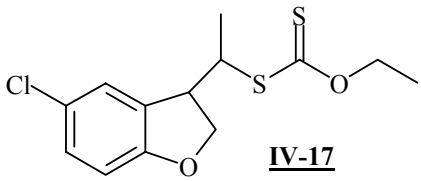
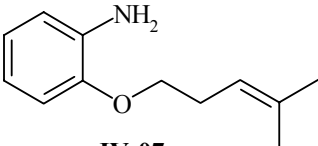
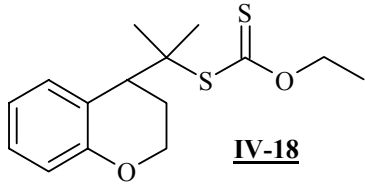
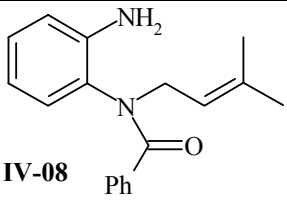
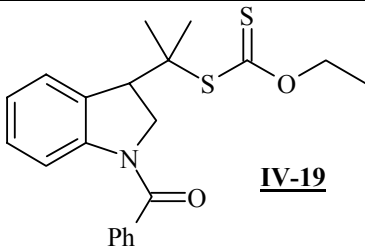
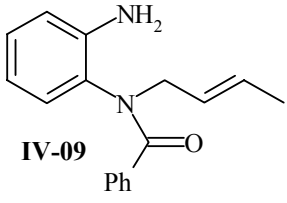
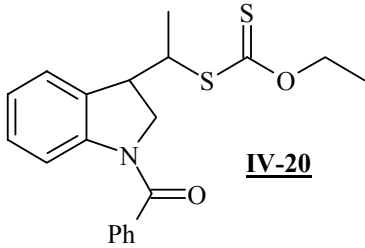
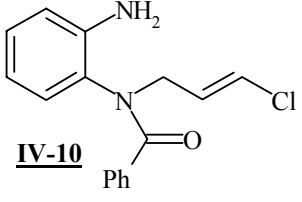
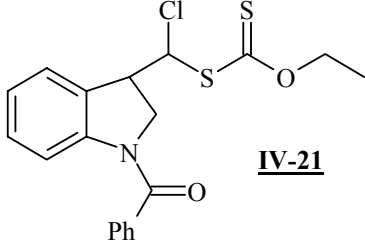
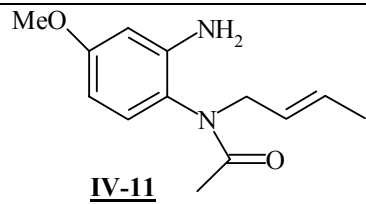
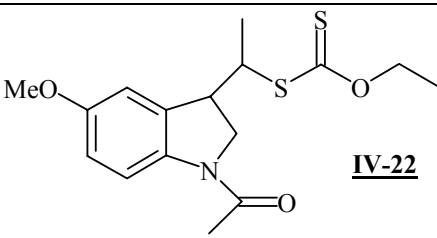
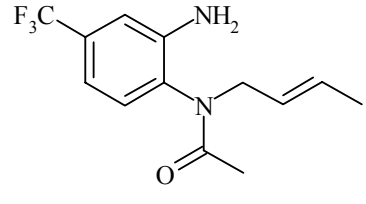
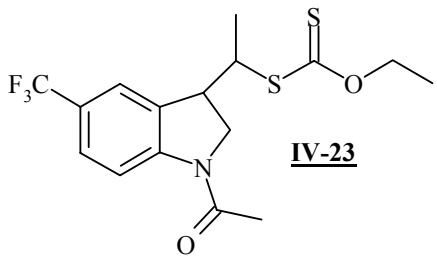


Schéma IV-19 : Synthèse de l'aniline soufrée (NB : rendements sur les 3 étapes).

Les résultats de cyclisation, à partir des différentes anilines synthétisées, sont présentés sous forme d'un tableau (*Tableau IV.1*).

Les rendements de réaction sont très acceptables, bien que n'ayant pas été optimisés.

Aniline	Adduit	Rendement
<p>IV-01</p>	<p>IV-04</p>	64%
<p>IV-05</p>	<p>IV-16</p>	49% 2 dias 1/1

 <p>IV-06</p>	 <p>IV-17</p>	<p>68%</p> <p>2 dias 1/1</p>
 <p>IV-07</p>	 <p>IV-18</p>	<p>52%</p>
 <p>IV-08</p>	 <p>IV-19</p>	<p>55%</p>
 <p>IV-09</p>	 <p>IV-20</p>	<p>70%</p> <p>2 dias 1/1</p>
 <p>IV-10</p>	 <p>IV-21</p>	<p>58%</p> <p>2 dias 1/1</p>
 <p>IV-11</p>	 <p>IV-22</p>	<p>72%</p> <p>2 dias 1/1</p>
 <p>IV-12</p>	 <p>IV-23</p>	<p>73%</p> <p>2 dias 1/1</p>

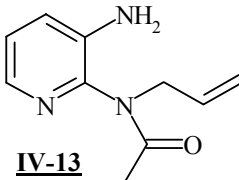
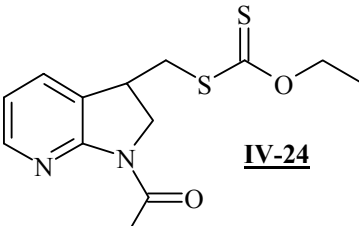
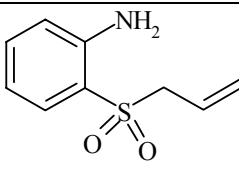
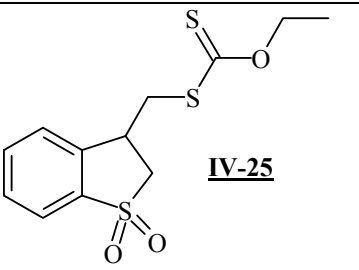
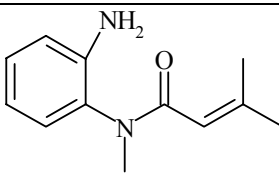
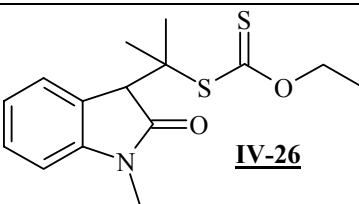
 <p>IV-13</p>	 <p>IV-24</p>	68%
 <p>IV-15</p>	 <p>IV-25</p>	59%
 <p>IV-14</p>	 <p>IV-26</p>	70%

Tableau IV-1 : Capture des radicaux aryles par cyclisation

La méthode suggérée permet la construction de cycles à 5 ou 6 chaînons, contenant des hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre.

Dans le cas de l'aniline 2-[(*E*)-but-2-ényl]oxy]-phénylamine **IV-16**, le produit cyclisé est obtenu avec un rendement de 49% et le produit secondaire obtenu est le 3-éthyl-2,3-dihydro-benzofurane, produit de réduction obtenu avec un rendement de 30%.²¹²

L'ajout de substituants sur le noyau aromatique est toléré; l'obtention de l'indole trifluorométhylé sur l'aromatique **IV-23**, avec un très bon rendement, en est la preuve. D'autre part, le cas de l'adduit **IV-21** est particulièrement intéressant puisque le carbone terminal (substitué par un atome de chlore) du composé possède un degré d'oxydation identique à celui d'un aldéhyde.²¹³

Les composés **IV-16**, **IV-17**, **IV-20**, **IV-21**, **IV-22** et **IV-23** sont obtenus comme le mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 1/1.

Il est, de plus, important de noter que la procédure est compatible avec un noyau pyridinique et permet l'obtention d'azaindoles telles que l'adduit **IV-24**. De tels dérivés

²¹² (a) Beckwith, A. L. J. ; Meijs, G. F. J. *Org. Chem.* **1987**, 52, 1922. (b) Nambu, H. ; Anilkumar, G. ; Matsugi, M. ; Kita, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 77.

²¹³ (a) Tehrani, K. A. ; Boeykens, M. ; Tyvorskii, V. ; Kulinkovitch, O. ; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6541. (b) Boeykens, M. ; De Kimpe, N. ; Tehrani, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6973.

sont particulièrement intéressants, notamment en chimie médicinale où ils présentent un fort potentiel en tant qu'inhibiteurs de kinase (cf paragraphe suivant).

Expérimentalement, la procédure est très facile à mettre en œuvre. Les réactifs sont peu chers et commercialement disponibles ; la réaction ne sollicite aucun métal lourd. La méthode peut être facilement industrialisable ; le cyclohexane peut, en principe, être remplacé sans problème par un autre solvant inerte tel que le toluène, le chlorobenzène, ...

Enfin, il reste à préciser que ces adduits à fort potentiel peuvent être hautement fonctionnalisés, notamment par une nouvelle séquence radicalaire, grâce à la chimie des xanthates bien connue du laboratoire.

Toutes ces précisions permettent d'insister sur l'importance des adduits obtenus, et sur la possibilité d'utiliser ces adduits pour réaliser des transformations ultérieures.

Le paragraphe suivant précise l'intérêt de telles structures en chimie médicinale, et présente quelques essais de transformation des adduits obtenus permettant la synthèse éventuelle de composés biologiquement actifs particulièrement intéressants.

D. Applications en chimie médicinale

1. Antécédents

Dans la littérature, les composés hétérocycliques de type benzofurane, indole, benzothiophène et azaindole sont souvent présents, et ce pour le potentiel pharmacologique que ces molécules peuvent avoir. L'objectif de ce paragraphe n'est pas de relater toutes les molécules à caractère pharmacologique possédant de telles structures, mais seulement d'en présenter quelques unes qui pourraient être intéressantes à synthétiser par la méthode développée (ou synthèse d'analogues), permettant de valoriser les résultats précédemment obtenus.

a. Dérivés du benzofuranes

L'équipe de Janusz²¹⁴ a récemment rapporté la synthèse de nouveaux agents anti-inflammatoires ou analgésiques. Son étape clé consiste en une cyclisation radicalaire du β -methallyl 2,4-dibromo-6-*tert*-butylphényl éther pour former le 2,3-dihydrobenzofurane désiré (*Schéma IV.20*).

²¹⁴ Janusz, J. M. ; Young, P. A. ; Ridgeway, J. M. ; Scherz, M. W. ; Enzweiler, K. ; Wu, L. I. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1112.

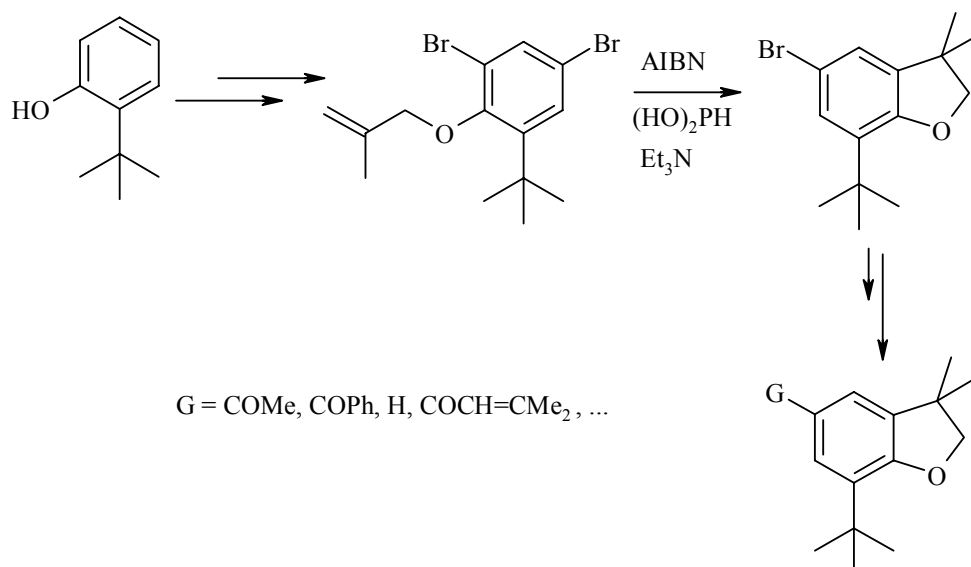


Schéma IV-20 : Synthèse de dihydrobenzofurane à visée thérapeutique

Il propose, à partir du 5-bromo-7-*tert*-butyl-2,3-dihydro-3,3-diméthylbenzofurane, la préparation de plusieurs analogues avec des groupements G variés sur l'aromatique. La possibilité d'étendre notre méthode à la synthèse d'analogues possédant des groupements R et R' variés en position β de l'oxygène (au lieu du diméthyle) paraît particulièrement intéressante.

La synthèse de nouveaux analogues de l'hygromycine A a été réalisée par l'équipe de Cooper.²¹⁵ L'hygromycine A est un dérivé du produit naturel isolé de *streptomyces hygroscopicus* qui possède une activité antibactérienne élevée. Après une étude pharmacologique, les dérivés **I** et **II** se sont révélés être de bons analogues de l'hygromycine A (Figure IV.2).

²¹⁵ Cooper, C. B. ; Blair, K. T. ; Jones, C. S. ; Minich, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1747.

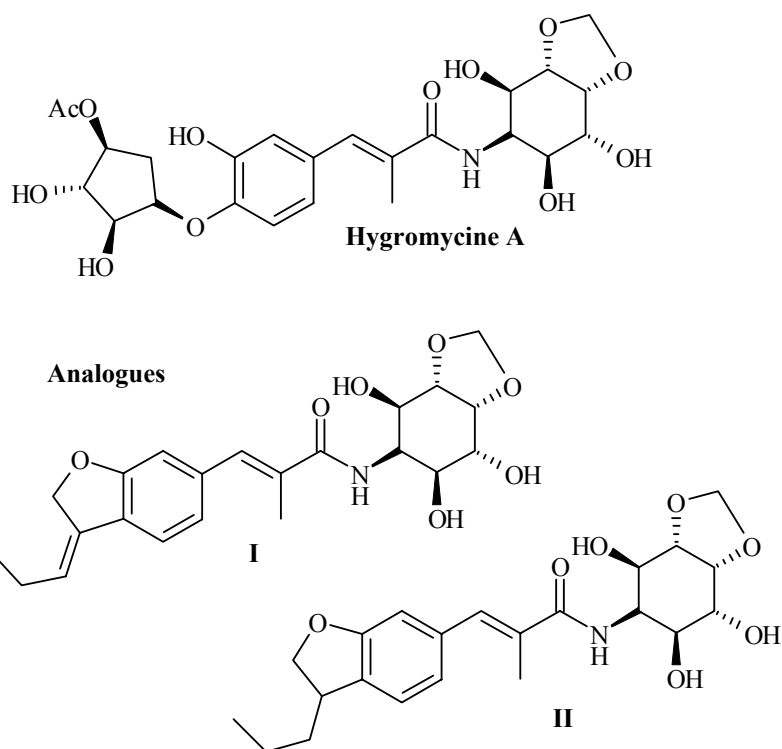


Figure IV-2 : Analogues de l'hygromycine A

Il est, de même, tout à fait possible de proposer de nouveaux analogues de l'hygromycine A, comportant des groupements différents en position β de l'oxygène.

Comme dernier exemple, nous évoquerons l'intérêt particulier des composés spirobicycliques, tel que le composé **III** (Schéma IV.21), en chimie médicinale.²¹⁶ Cet adduit pourrait être préparé, après une série de transformations, à partir du sel d'aryldiazonium **IV**.

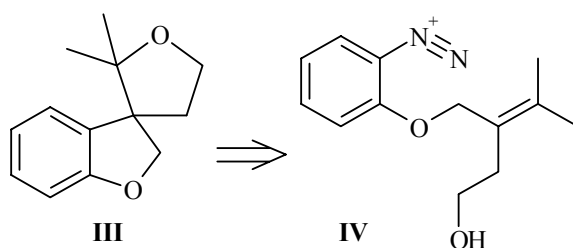


Schéma IV-21 : Composé benzofurane spirobicyclique

²¹⁶ Murphy, J. A. ; Rasheed, F. ; Roome, S. J. ; Scott, K. A. ; Lewis, N. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2331.

b. Dérivés du benzothiophène

Les dérivés du benzothiophène sont réputés pour être de bons agents antifongiques,²¹⁷ comme les dérivés de la sertaconazole²¹⁸ (actuellement sur le marché) présentés sur la *figure IV.3*, où la molécule **V** peut comporter différents substituants R et également différents substituants G sur le noyau aromatique.

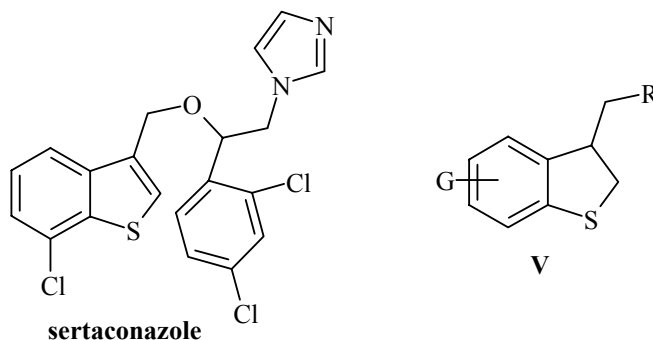


Figure IV-3

Une autre série de composés benzothiophènes étudiée par l'équipe de Markwell possède une activité analgésique intéressante, en tant qu'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (*Figure IV.4*).²¹⁹

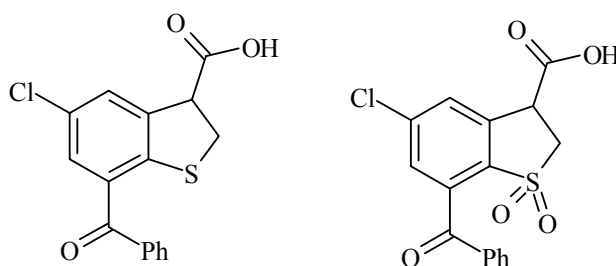


Figure IV-4

D'autres dérivés benzothiophènes présentent une activité intéressante,²²⁰ et plusieurs analogues peuvent également être proposés par la méthode de synthèse utilisant les aryldiazoniums.

²¹⁷ Raga, M. ; Palacin, C. ; Castello, J. M. ; Ortiz, J. A. ; Cuberes, M. R. ; Moreno-Manas, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, 21, 329.

²¹⁸ (a) Arnau, N. ; Moreno-Manas, M. ; Pleixats, R. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 11019. (b) Raga, M. ; Moreno-Manas, M. ; Cuberes, M. R. ; Palacin, C. ; Castello, J. M. ; Ortiz, J. A. *Arzneim. Forsch.* **1992**, 42, 691.

²¹⁹ Boyle, E. A. ; Mangan, F. R. ; Markwell, R. E. ; Smith, S. A. ; Thomson, M. J. ; Ward, R. W. ; Wyman, P. A. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 894.

²²⁰ (a) Nakib, T. A. ; Meegan, M. J. ; Looney, A. M. ; Burke, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 971. (b) Benbrook, D. M. ; Subramanian, S. ; Gale, J. B. ; Lui, S. ; Brown, C. W. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3753.

c. Dérivés d'azaindoles

Myriem El Qacemi a réalisé au laboratoire la synthèse de dérivés azaoxindoles et azaindoles à partir de noyaux pyridiniques.²²¹ De tels dérivés suscitent un intérêt particulier en chimie médicinale puisqu'ils sont des agents potentiels d'inhibiteurs de kinase.²²² Par exemple, Kumar²²³ étudia la synthèse de dérivés azaoxindoles et azaindoles substitués (*Figure IV.5*), qui se révèlent être inhibiteurs de phosphodiesterases.

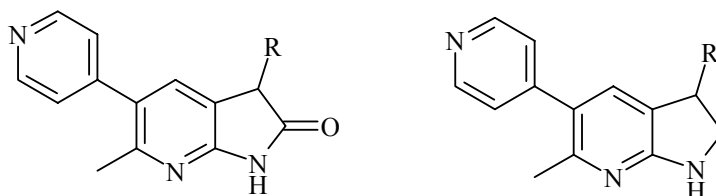


Figure IV-5

Les synthèses de ce type de composés étant limitées, il paraît judicieux de suggérer de nouveaux analogues synthétisés par notre méthode.

d. Dérivés d'indoles

Les indoles font l'objet d'un intérêt particulier en chimie médicinale, comme le montre l'importance des alcaloïdes aspidospermidine, strychnine, et vinblastine (*Figure IV.6*).

²²¹ Bacqué, E. ; El Qacemi, M. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3671.

²²² (a) Cheung, M. ; Hunter III, R. N. ; Peel, M. R. ; Lackey, K. E. *Heterocycles* **2001**, 55, 1583. (b) Ting, P. C. ; Kaminski, J. J. ; Sherlock, M. H. ; Tom, W. C. ; Lee, J. F. ; Bryant, R. W. ; Watnick, A. S. ; McPhail, A. T. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2697.

²²³ Kumar, V. ; Dority, J. A. ; Bacon, E. R. ; Singh, B. ; Leshner, G. Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 25, 6995.

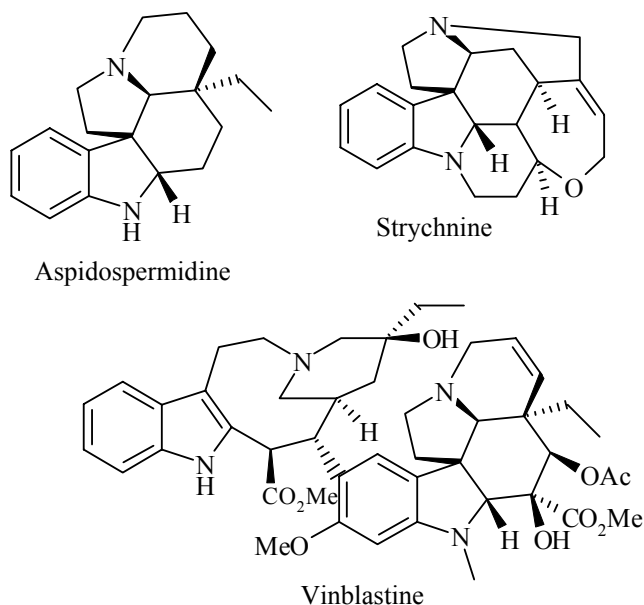


Figure IV-6

Plusieurs équipes de chercheurs se sont intéressés à la synthèse d'indoles de ce type.²²⁴ L'équipe de Murphy²²⁵ propose la synthèse du squelette indole à partir du sel d'aryldiazonium correspondant. De la même façon, il serait possible, par notre méthode, de suggérer de nouveaux analogues potentiels.

2. Etude de la welwitindolinone

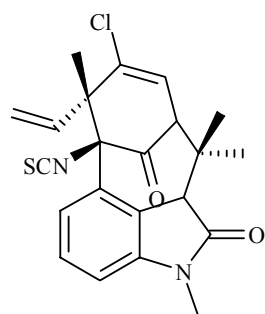
L'isothiocyanate de la welwitindolinone C a suscité notre attention car il n'existe à l'heure actuelle aucune synthèse totale de ce composé.

Cette molécule (*Figure IV.7*) fait partie de la famille des alcaloïdes et possède des propriétés biologiques intéressantes, comme des activités MDR (multiple drug resistance), antifongiques et insecticides.²²⁶ D'autres welwitindolinones ont intéressé les chercheurs, comme l'isonitrile de la welwitindolinone A (*Figure IV.7*), précurseur biosynthétique de la welwitindolinone B et D.

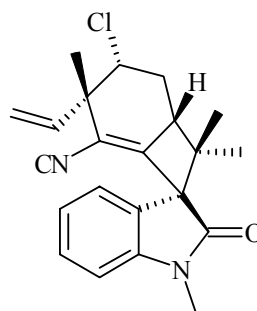
²²⁴ (a) Dittami, J. P. ; Ramanathan, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 45. (b) Togo, H. ; Kikuchi, O. *Heterocycles* **1989**, 28, 373. (c) Gill, G. P. ; Patenden, G. ; Reynolds, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 369. (d) Boger, D. L. ; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1271. (e) Curran, D. P. ; Yu, H. ; Liu, H. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7343.

²²⁵ Murphy, J. A. ; Rasheed, F. ; Gastaldi, S. ; Ravishanker, T. ; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1549.

²²⁶ (a) Stratmann, K. ; Moore, R. E. ; Bonjouklian, R. ; Deeter, J. B. ; Patterson, G. M. L. ; Shaffer, S. ; Smith, C. D. ; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9935. (b) Jimenez, J. I. ; Huber, U. ; Moore, R. E. ; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 569.



Welwitindolinone C isothiocyanate



Welwitindolinone A isonitrile

Figure IV-7

De nombreuses équipes ont étudié une approche de synthèse du squelette de la welwitindolinone ;²²⁷ l'étude la plus avancée a été réalisée par l'équipe de Wood.²²⁸ Celui-ci s'intéresse à la synthèse de l'isonitrile de la welwitindolinone A et étudie la préparation du spiro-oxindole. Il utilise une réaction stéréosélective à l'iodure de samarium, conjuguée à une cycloaddition [2+2], qui permet d'obtenir le squelette carboné de l'isonitrile de la welwitindolinone A avec de bons rendements.

Une analyse synthétique rapide permet de toute évidence de comprendre l'intérêt de l'étude de l'addition radicalaire des adduits sur différents pièges oléfiniques. En effet, si l'on considère tout d'abord une première étude consistant en la synthèse de squelette welwitindolinone, il est possible d'étudier la rétrosynthèse des composés **VI** et **VII** via deux schémas rétrosynthétiques possibles présentés dans le schéma IV.22 (composé **VI**) et le schéma IV.23 (composé **VII**).

²²⁷ (a) Wood, J. L. ; Holubec, A. A. ; Stoltz, B. M. ; Weiss, M. M. ; Dixon, J. A. ; Doan, B. D. ; Shamji, M. F. ; Chen, J. M. ; Heffron, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6326. (b) Deng, H. B. ; Konopelski, J. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3001. (c) Jung, M. E. ; Slowinski, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6835. (d) Lopez-Alvarado, P. ; Garcia-Granda, S. ; Alvarez-Rua, C. ; Avendano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1702. (e) Jimenez, J. I. ; Moore, R. E. ; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 569. (f) Stratmann, K. ; Morre, R. E. ; Bonjouklian, R. ; Deeter, J. B. ; Patterson, G. M. L. ; Shaffer, S. ; Smith, C. D. ; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9935.

²²⁸ Ready, J. M. ; Reisman, S. E. ; Hirata, M. ; Weiss, M. M. ; Tamaki, K. ; Ovasaka, T. V. ; Wood, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1270.

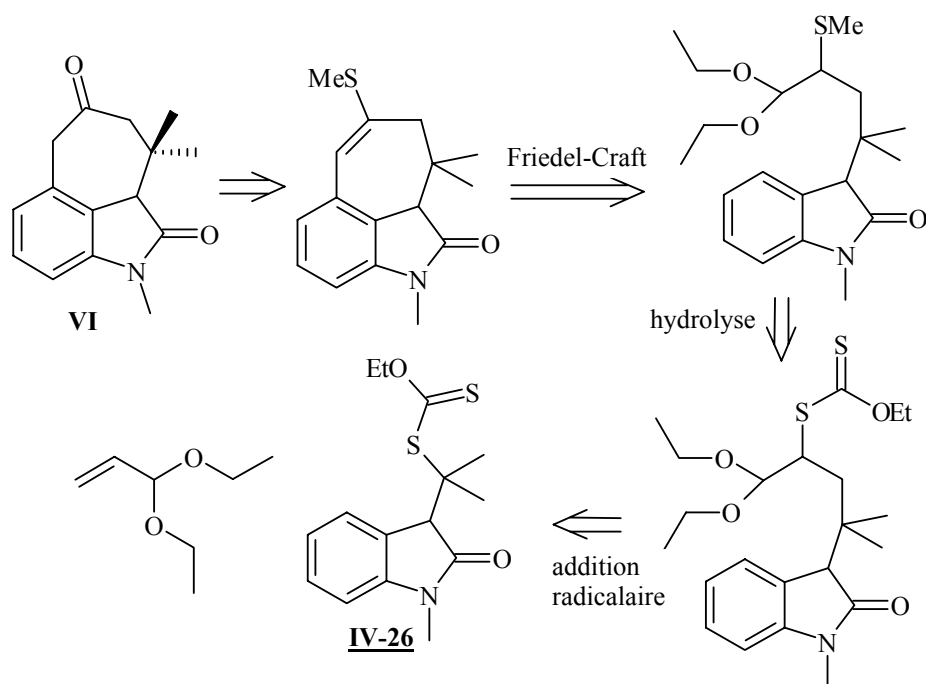


Schéma IV-22 : Schéma rétrosynthétique du composé VI

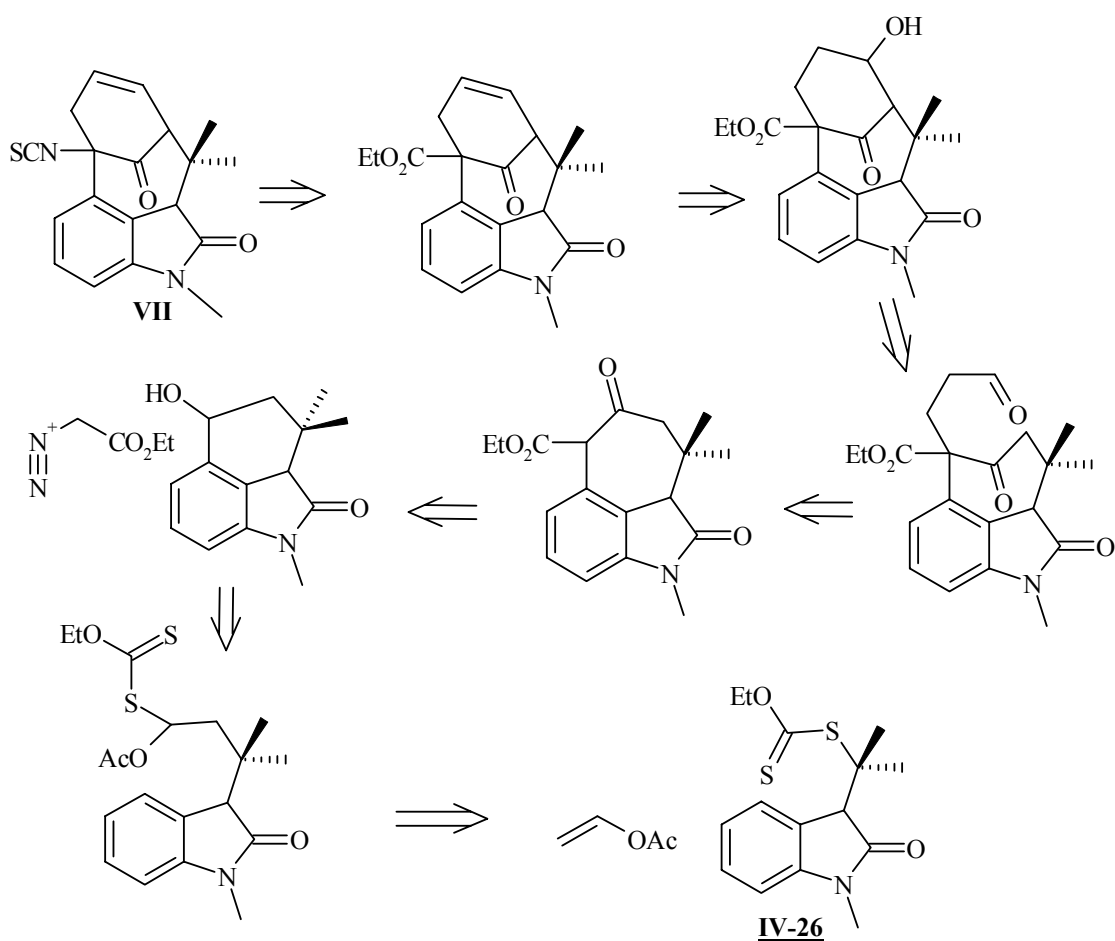


Schéma IV-23 : Schéma rétrosynthétique du composé VII

Ces deux schémas rétrosynthétiques envisagés nécessitent d'étudier la réaction d'addition radicalaire de l'adduit synthétisé auparavant sur l'acétate de vinyle ou le diéthoxyacétate de vinyle. Rappelons tout d'abord la synthèse de l'adduit **IV-26** obtenu à partir du 2-chloronitrobenzène (*Schéma IV.24*).

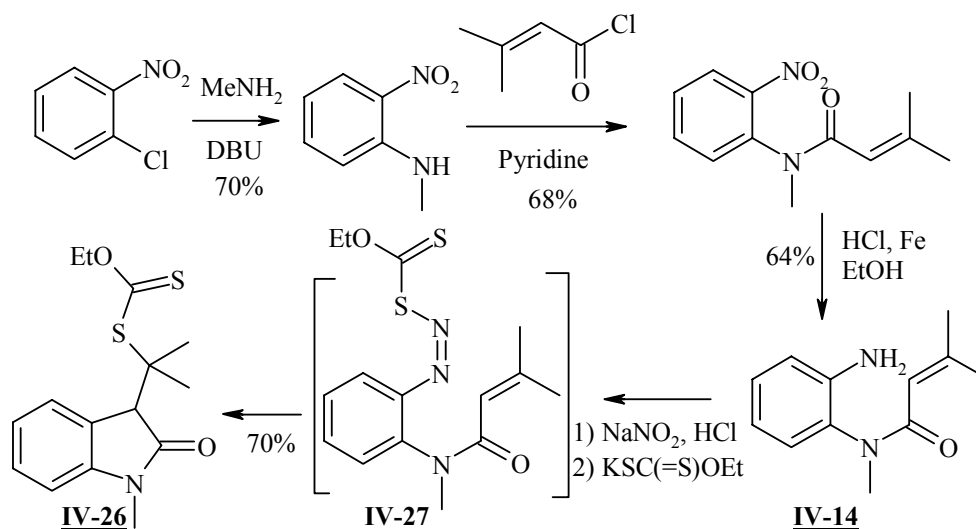


Schéma IV-24 : Synthèse du composé **IV-26**

Après substitution du chlore par la méthylamine, le composé substitué est soumis à une acylation de l'amine avec le chlorure de 3-méthyl-but-2-énoyle ; la réduction du groupement nitro permet l'obtention de l'amine qui peut ensuite réagir avec le sel de nitrite pour former le diazoxanthate **IV-27** précurseur de la réaction d'addition radicalaire aboutissant au composé **IV-26**.

Des essais d'addition radicalaire ont donc été effectués sur l'adduit **IV-26** et sont résumés sur le *schéma IV.25*.

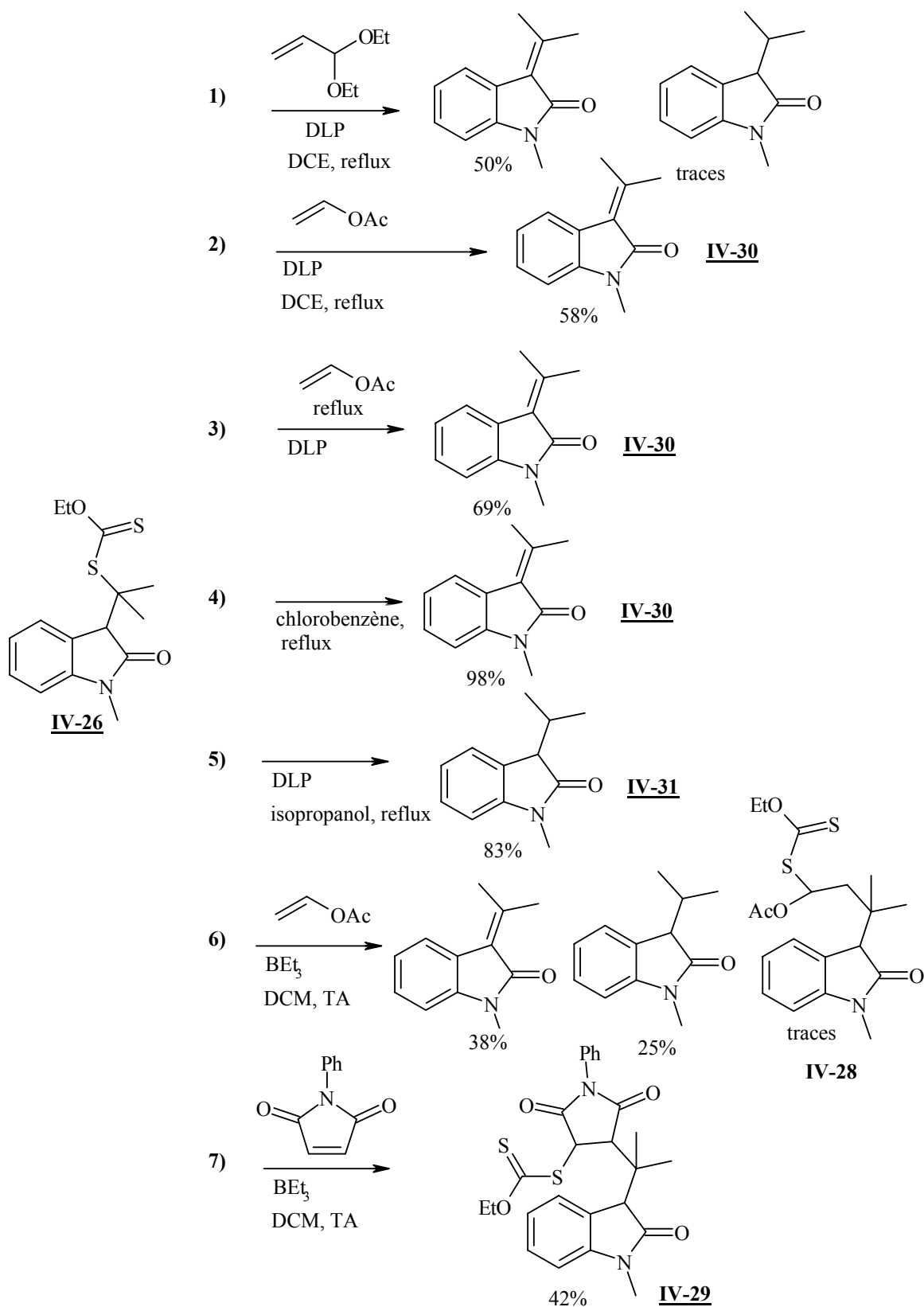


Schéma IV-25 : Essais d'additions radicalaires et autres essais de réactions

- L'essai 1) est effectué avec le diéthoxyacétate de vinyle comme piège oléfinique ; l'addition n'a pas lieu et le produit majoritaire obtenu est le produit de β -élimination **IV-30**, avec également la présence du produit réduit **IV-31** à l'état de traces.
- L'essai 2) est effectué avec l'acétate de vinyle et les résultats ne sont pas meilleurs puisqu'on obtient le produit de β -élimination **IV-30** avec un rendement de 58%.
- En utilisant l'oléfine comme solvant (essai 3)), la réaction d'addition n'a toujours pas lieu, et le produit de β -élimination **IV-30** est obtenu avec un rendement de 69%.
- L'essai 4) permet d'observer, en soumettant l'adduit au reflux du chlorobenzène, que le produit de β -élimination **IV-30** est obtenu, sans piège oléfinique, avec un rendement de 98%.²²⁹
- L'essai 5) permet de confirmer la présence du produit réduit **IV-31** dans l'essai 1) ; la réaction de réduction du xanthate dans les conditions habituelles est réalisée avec un rendement de 83%.²³⁰
- Puisque la haute température paraît favoriser le produit de β -élimination **IV-30**, il semble judicieux d'essayer la réaction à plus basse température, en utilisant comme amorceur de radicaux le triéthylborane, dans le dichlorométhane, à température ambiante. Le produit d'élimination est alors obtenu avec un moins bon rendement, et des traces du produit d'addition **IV-28** sont alors détectés!!
- L'essai 7) est effectué avec le *N*-phénylmaléimide comme oléfine activée, et permet d'obtenir, avec les conditions radicalaires de l'essai 6, le produit d'addition **IV-29** avec un rendement de 42% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1).

Les essais effectués n'ont malheureusement pas été favorables à la poursuite de notre voie de synthèse de la welwitindolinone ; le produit majoritaire obtenu lors de l'addition étant le produit d'élimination, qui se forme très facilement de part sa grande stabilité (forte acidité de l'hydrogène en position 3 de l'oxindole, conjugaison de la double

²²⁹ (a) Anthony, W.C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 77. (b) Goehring, R. R. ; Sachdeva, Y. P. ; Pisipati, J. S. ; Sleevi, M. C. ; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 435.

²³⁰ Jones, K. ; Thompson, M. ; Wright, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, *2*, 115.

liaison avec le carbonyle et le noyau aromatique). Il est intéressant de noter que le produit **IV-26** laissé sous la hotte, à température ambiante, subit, après quelques jours, une dégradation et engendre le produit d'élimination **IV-30** !!!

Par faute de temps, l'étude de la synthèse d'une structure très simplifiée de la welwitindolinone n'a pas pu être poursuivie ; cependant, il pourrait être intéressant de continuer cette étude en prenant le produit de β -élimination comme synthon de départ pour la synthèse de la welwitindolinone.

Il est par exemple possible d'envisager une addition de Michael sur cet adduit.

E. Conclusion

L'étude de Beckwith et d'autres chercheurs sur la chimie très vaste des sels d'aryldiazonium nous a permis, grâce à l'analogie avec le mécanisme radicalaire en chaîne des xanthates, de suggérer un mécanisme pour la réaction de Leuckart particulièrement intéressant. De cette étude, nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse de composés hétérocycliques originaux, utilisant la chimie des xanthates bien connue du laboratoire. Expérimentalement, la synthèse des composés obtenus est très facile à réaliser et ne nécessite pas de métaux lourds. Le système biphasique utilisé permet d'éviter l'accumulation du *S*-aryldiazo xanthate, et ainsi de diminuer le risque d'explosion observé dans la réaction de Leuckart ; la réaction est donc réalisable sur grande échelle sans aucun problème.

Cette méthode particulièrement innovante permet d'obtenir des composés hautement fonctionnalisés qui peuvent eux-mêmes subir des modifications supplémentaires, notamment des réactions d'additions radicalaires sur des oléfines variées, autorisées par la présence de la fonction xanthate.

La vaste étendue de composés de ce type en chimie médicinale implique la nécessité de s'intéresser dès à présent aux applications possibles de cette méthode en synthèse totale. Les premiers essais de synthèse de la welwitindolinone ne nous ont pas permis de préparer le squelette de cette molécule; il convient de poursuivre cette étude, et de donner d'autres exemples de synthèse de composés biologiquement actifs de ce type.

L'addition radicalaire des adduits cyclisés obtenus sur des pièges oléfiniques n'est pas évidente ; il convient d'améliorer cette étape ; on peut par exemple songer à réaliser des essais « one-pot » de cyclisation - addition radicalaire, permettant d'obtenir directement l'adduit **I** (*Schéma IV.27*).

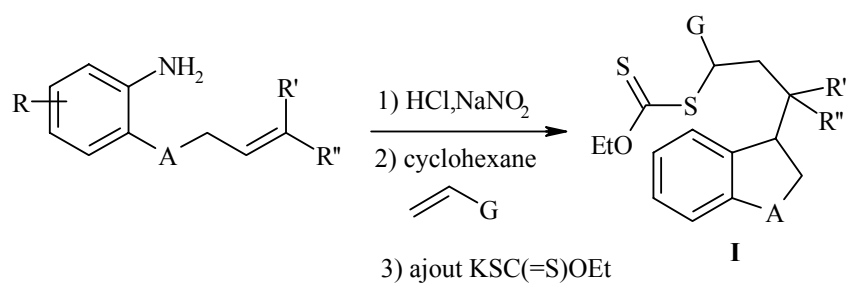


Schéma IV-26 : Réaction de cyclisation-addition

Références bibliographiques

- 1 Gomberg, J. *Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.
- 2 (a) Kharasch, M. S. ; Margolis, E. T. ; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 393. (b) Mayo, F. R. *J. Chem. Ed.* **1986**, 63, 97.
- 3 Waters, W. A. *The Chemistry of Free Radicals*, Eds., Clarendon Press, Oxford, **1946**.
- 4 (a) Zard, S. Z. *Radicals Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, **2003**. (b) Renaud, P. *Radicals in Organic Synthesis*, Sibi, M. P. Eds., Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 et 2. (c) Fossey, J., Lefort, D. ; Sorba, J. *Les radicaux libres en chimie organique*, Masson : Paris, **1993**. (d) Motherwell, W. B. ; Crich, D. *Free radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press : London, **1991**. (e) Curran, D. P. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, Semmelhack, M. F., Trost, B. M., Eds. ; Pergamon Press : Oxford, **1991**, 715. (f) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press : Oxford, **1986**.
- 5 Motherwell, W. B. ; Imboden, C. *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P. ; Sibi, M. P. Eds., Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1, 109.
- 6 Barton, D. H. R. ; Crich, D. ; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939.
- 7 Renaud, P. ; Rosenstein, I. J. *Radicals in Organic Synthesis*, Sibi, M. P. Eds., Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1, 50.
- 8 Lewis, S. N. ; Miller, J. J. ; Winstein, S. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1478.
- 9 Renaud, P. ; Byers, J. *Radicals in Organic Synthesis*, Sibi, M.P. Eds, Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1, 72.
- 10 (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 31, 1.
- 11 Fauré-Tomeur, M. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1305.
- 12 Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57.
- 13 Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574.
- 14 (a) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5874. (b) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2763. (c) Fauré-Tromeur, M., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7301. (d) Fauré-Tromeur, M. *Thèse de doctorat* **1998**, Université Paris VI.
- 15 Hüchel, W. ; Tappe, W. ; Legutke, G. *Ann.* **1940**, 543, 191.
- 16 (a) Barton, D. H. R. ; Motherwell, W. B. ; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743. (b) Barton, D. H. R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin trans I* **1986**, 1603.
- 17 Baguley, P. A. ; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3072.
- 18 (a) Bouhadir, G. ; Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 277. (b) Thang, S. H. ; Chong, Y. K. ; Mayadunne, R. T. A. ; Moad, G. ; Rizzardo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2435.
- 19 Binot, G. ; Quiclet-Sire, B. ; Saleh, T. ; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 03, 382.
- 20 (a) Maslak, V. ; Cekovic, Z. ; Saicic, R. N. *Synlett* **1998**, 1435. (b) Tanaka, K. ; Tamura, N. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595.
- 21 (a) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 137. (b) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672.
- 22 Zard, S. Z. *Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors* dans *Radicals in Organic Synthesis* Eds Renaud, P. ; Sibi, M. P., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 90, Vol. 1.
- 23 Bertrand, F. ; Pévere, V. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069.
- 24 Denieul, M-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2511.
- 25 (a) Denieul, M-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495. (b) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 113, 5874.
- 26 Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9815.
- 27 Lopez-Ruiz, H. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 24, 2618.
- 28 Pautrat, F. "Hémisynthèse d'analogues et approches à la synthèse totale de la pleuromutiline", *Thèse de doctorat* **2002**, Ecole Polytechnique.
- 29 Axon, J. ; Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Forbes, J. E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1719.

- 30 Forbes, J. E. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2565.
- 31 Saunier, J. B. "Une nouvelle approche radicalaire aux α -lactames", *Thèse de doctorat* **1996**, Ecole Polytechnique.
- 32 Udding, J. H. ; Giesselink, J. P. M. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6671.
- 33 Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1128.
- 34 Ly, T. M. ; Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.
- 35 Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759.
- 36 Kaoudi, T. ; Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 731.
- 37 Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2864.
- 38 Bertrand, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1943.
- 39 Sanchez-Jimenez, G., *Thèse de Doctorat* **2004**, Ecole Polytechnique.
- 40 Lusinchi, M. ; Stanbury, T. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 1532.
- 41 Boutillier, P. , *Thèse de Doctorat* **2001**, Ecole Polytechnique.
- 42 Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.
- 43 Barbier, F. ; Pautrat, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Synlett.* **2002**, 5, 811.
- 44 (a) Filler, R. ; Kobayashi, Y. ; Yagulpolskii, Y. L. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Elsevier: Amsterdam, **1993**. (b) Kukhar, V. P. ; Soloshonok, V. A. *Fluorine Containing Amino Acids* ; Wiley: Chichester, **1994**. (c) Ojima, I. ; McCarthy, J. R. ; Welch, J. T. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*; American Chemical Society: Washington, DC, **1996**. (d) Banks, R. E. ; Samrt, B. E. ; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*; Plenum Press: New York, **1994**. (e) Hudlickly, M. ; Pavlath, A. E. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II. A Critical Review*; ACS Monograph 187; American Chemical Society: Washington, DC, **1995**.
- 45 Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.
- 46 (a) Wilkinson, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 505. (b) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1320. (c) Dolbier, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 157.
- 47 Maienfisch, P. ; Hall, R. G. *Chimia*, **2004**, 58, 93.
- 48 Böhm, H.-J. ; Banner, D. ; Bendels, S. ; Kansy, M. ; Kuhn, B. ; Müller, K. ; Obst-Sander, U. ; Stahl, M. *Chem. Biol. Chem.* **2004**, 5, 570.
- 49 Ismail, F. M. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 27.
- 50 (a) Resnati, G. ; Soloshonok, V. A. *Fluoroorganic Chemistry: Synthetic Challenges and Biomedical Rewards*; Tetrahedron Symposium-in-Print n°58 *Tetrahedron* **1996**, 52, 1. (b) Percy, J. M. *Topics in Current Chemistry – Organofluorine Chemistry: Techniques and Synthons* Springer: Berlin, **1997**, Volume 193.
- 51 McClinton, M. A. ; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6555.
- 52 (a) Umemoto, T. ; Kuriu, Y. ; Shuyama, H. ; Miyano, O. *J. Fluorine Chem.* **1982**, 23, 695. (b) Umemoto, T. ; Kuriu, Y. ; Nakayama, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1169. (c) Umemoto, T. ; Kuriu, Y. ; Nakayama, S. I. ; Miyano, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1471. (d) Umemoto, T. ; Kuriu, Y. ; Nakayama, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4101. (e) Umemoto, T. ; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156. (f) Umemoto, T. ; Ishihara, S. ; Adachi, K. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 77.
- 53 Yang, J. J. ; Kirchmeier, R. L. ; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656.
- 54 Umemoto, T. ; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579.
- 55 Umemoto, T. ; Adachi, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 63, 5692.
- 56 Ruppert, I. ; Schlich, K. ; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195.
- 57 (a) Prakash, G. K. S. ; Krishnamurti, R. ; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393. (b) Krishnamurti, R. ; Bellew, D. R. ; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984.
- 58 Stahly, G. P. ; Bell, D. R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2873.

- 59 Dubuffet, T. ; Sauvêtre, R. ; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5923.
- 60 Tongco, E. C. ; Prakash, G. K. S. Olah, G. A. *Synlett* **1997**, 1193.
- 61 (a) Hagiwara, T. ; Mochizuki, H. ; Fuchikami, T. *Synlett* **1997**, 587. (b) Becker, D. P. ; Flynn, D. L. *Synlett* **1996**, 57. (c) Wang, Z. Q. ; Ruan, B. F. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 1. (d) Abouabdellah, A. ; Begue, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Gantier, J.-C. ; Nga, T. T. T. ; Thac, T. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2717.
- 62 (a) Kaneko, S. ; Nakajima, N. ; Shikano, M. ; Katoh, T. ; Terashima, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1927. (b) Kaneko, S. ; Nakajima, N. ; Shikano, M. ; Katoh, T. ; Terashima, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5485.
- 63 (a) Walter, M. W. ; Adlington, R. M. ; Baldwin, J. E. ; Chuan, J. ; Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7761. (b) Walter, M. W. ; Adlington, R. M. ; Baldwin, J. E. ; Schofield, C. J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7275. Walter, M. W. ; Adlington, R. M. ; Baldwin, J. E. ; Schofield, C. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5179.
- 64 (a) Bansal, R. C. ; Dean, B. ; Hakomori, S.-I. ; Toyokuni, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 796. (b) Munier, P. ; Picq, D. ; Anker, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8241. (c) Lavaire, S. ; Plantier-Royon, R. ; Portella, C. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 213. (d) Munier, P. ; Krusinski, A. ; Picq, D. ; Anker, D. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1229. (e) Kozikowski, A. P. ; Ognyanov, V. I. ; Fauq, A. H. ; Wilcox, R. A. ; Nahorski, S. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 599.
- 65 Lavaire, S. ; Plantier-Royon, R. ; Portella, C. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 361.
- 66 (a) Wang, C.-L. *J. Org. Reacts.* **1985**, 34, 319. (b) Feldhoff, R. ; Haas, A. ; Lieb, M. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 49, 225. (c) Rasmusson, G. H. ; Chen, A. ; Arth, G. E. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3670.
- 67 Yamazaki, T. ; Hiraoka, S. ; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5100.
- 68 (a) Fuchikami, T. ; Yamanouchi, A. ; Ojima, I. *Synthesis* **1984**, 766. (b) Fuchikami, T. ; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4099. (c) Fuchikami, T. ; Yamanouchi, A. *Chem. Lett.* **1984**, 1595. (d) Kubota, T. ; Aoyagi, K. ; Sando, H. ; Kawasumi, M. ; Tanaka, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1435.
- 69 Reineke, N. ; Zaidi, N. A. ; Mitra, M. ; O'Hagan, D. ; Batsanov, A. S. ; Howard, J. A. K. ; Naumov, D. Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 147.
- 70 (a) Suzuki, M. ; Okada, T. ; Taguchi, T. ; Hanzawa, Y. ; Iitaka, Y. *J. Fluorine Chem.* **1992**, 57, 239. (b) Hanzawa, Y. ; Suzuki, M. ; Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1718. (c) Hanzawa, Y. ; Ito, H. ; Kohara, N. ; Sasaki, H. ; Fukuda, H. ; Morikawa, T. ; Taguchi, T. ; Iitaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 33, 4143. (d) Bonnet-Delpont, D. ; Begue, J.-P. ; Lequeux, T. ; Ourevitch, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 59. (e) Redon, M. ; Janousek, Z. ; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6861.
- 71 (a) Bravo, P. ; Bruche, L. ; Mele, A. ; Zecchi, G. *J. Chem. Res.* **1991**, 81. (b) Antolini, L. ; Forni, A. ; Moretti, I. ; Prati, F. ; Lauent, E. ; Gestmann, D. *Tetrahedron, Asymmetry* **1996**, 7, 3309. (c) Begue, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Lequeux, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3279. (d) Fayn, J. ; Cambon, A. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 40, 63. (e) Leroy, J. ; Fischer, N. ; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1281. (f) Abele, H. ; Haas, A. ; Lieb, M. ; Zwingenberger, J. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 62, 25.
- 72 Bateson, J. H. ; Smith, C. F. ; Wilkinson, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 651.
- 73 Bonnet-Delpon, D. ; Chennoufi, A. ; Rock, M. H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 402.
- 74 (a) Angert, H. ; Czerwonka, R. ; Reisig, H. U. *Liebigs Ann.* **1997**, 2215. (b) Soloshonok, V. A. ; Avilov, D. V. ; Kukhar, V. P. ; Van Meervelt, L. ; Mischenko, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4903.
- 75 Lin, P. ; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3635.
- 76 (a) Kitazume, T. *Synthesis* **1986**, 855. (b) Kitazume, T. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 35, 287.
- 77 Tanaka, K. ; Sugimoto, Y. ; Okafuji, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 381.
- 78 (a) Ukerun, S. O. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 929. (b) Ukerun, S. O. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 907.

- 79 (a) Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1199. (b) Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.* **1998**, 119. (c) Ishii, A. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Synlett* **1998**, 1381.
- 80 (a) Ohno, F. ; Kawashima, T. ; Okazaki, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1671. (b) Ramachandran, P. V. ; Gong, B. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 41. (c) Arnone, A. ; Biagini, G. ; Cardillo, R. ; Resnati, G. ; Begue, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Kornilov, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3903. (d) Bouillon, J.-P. ; Frisque-Hesbain, A.-M. ; Janousek, Z. ; Viehe, H. G. *Heterocycles* **1995**, 40, 661.
- 81 (a) Morikawa, T. ; Uejima, M. ; Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 63, 79. (b) Morikawa, T. ; Uejima, M. ; Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. *Chem. Lett.* **1989**, 623.
- 82 (a) Wucherpfenning, U. ; Logothetis, T. A. ; Eiliita, U. ; Burger, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 143. (b) Mustafa, M. E. ; Takaoka, A. ; Ishikawa, N. *J. Fluorine Chem.* **1986**, 30, 463. (c) Komarov, K. V. ; Chkanikov, N. D. ; Galakhov, M. V. ; Kolomietz, A. F. ; Fokin, A. V. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 47, 59.
- 83 (a) Begue, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Mesureur, D. ; Nee, G. ; Wu, S.-W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3807. (b) Begue, J. P. ; Mesureur, D. *Synthesis* **1989**, 309. (c) Abouabdellah, A. ; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11921.
- 84 (a) Wilmouth, S. ; Toupet, L. ; Pellissier, H. ; Santelli, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13805. (b) Austel, V. ; Steglich, W. *Chem. Ber.* **1975**, 108, 2361. (c) Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2573.
- 85 Godtfredsen, W. O. ; Vangedal, S. *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1786.
- 86 Hanzawa, Y. ; Suzuki, M. ; Kobayashi, T. ; Taguchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1035.
- 87 Lan-Hargest, H.-Y. ; Elliott, J. D. ; Eggleston, D. S. ; Metcalf, B. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6557.
- 88 Kamigata, N. ; Fukushima, T. ; Terakawa, Y. ; Yoshida, M. ; Sawada, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 627.
- 89 Langlois, B. R. ; Laurent, E. ; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1291.
- 90 Gong, J. ; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4486.
- 91 Boivin, J. ; Henriët, E. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9379.
- 92 (a) Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1285. (b) Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2573. (c) Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2585.
- 93 Deneuil, M.-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 2511.
- 94 Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9057.
- 95 (a) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9190. (b) Bertrand, F. ; Peverè, V. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069.
- 96 Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 15, 2655.
- 97 (a) Gagosz, F., *Thèse de Doctorat de l'Ecole Polytechnique*, **2002**. (b) Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2655.
- 98 (a) Grunawald, G. R. ; Caldwell, T. M. ; Li, Q. ; Criscione, K. R. *J. Med. Chem.* **1999**, 17, 3315. (b) Kohno, Y. ; Awano, K. ; Miyashita, M. ; Ishikazi, T. ; Kuriyama, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 12, 1519. (c) Webber, K. R. ; Metz, S. ; Moore, W. ; Connor, J. R. ; Currie, M. G. *J. Med. Chem.* **1998**, 1, 96. (d) Kawase, M. ; Niwa, M. ; Nosaki, M. ; Motoashi, N. *Heterocycles*, **1998**, 3, 355. (e) Bringmann, G. ; Feineis, D. ; Brueckner, R. ; Blank, M. ; Peters, K. ; Peters, E.-M. ; Reicmann, H. ; Janetzky, B. ; Grote, C. ; Clement, H. W. ; Wesemann, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 6, 1467. (f) Grunewald, G.L. ; Caldwell, T.M. ; Li.Q. ; Criscione, K. R. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 3315. (g) Wouters, J. ; Moureau, F. ; Evrard, G. ; Koenig, J. ; Jegham, S. ; George, P. ; Durant, F. *Bioorg.Med.Chem.* **1999**, 7, 1683. (h) Benayoud, F. ; Abouabdellah, A. ; Richard, C. ; Bonnet-

- Delpont, D. ; Begue, J. ; Levasseur, D. ; Boutaud, O. ; Schuber, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 33, 6367.
- (i) Frey, R. ; Wada, C. ; Garland, R. ; Curtin, M. ; Michaelides, M. ; Li, J. ; Pease, L. ; Glaser, K. ; Marcotte, P. ; Bouska, J. ; Murphy, S. ; Davidsen, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3443.
- 99 (a) Chung, S.-K. ; Ryoo, C. H. ; Yang, H. W. ; Shim, J.-Y. ; Kang, M. G. ; Lee, K. W. ; Kang, H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15899. (b) Kolb, M. ; Barth, J. ; Heydt, J.-G. ; Jung, M. J. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 267.
- 100 (a) Dickey, J. B. ; Towne, E. B. ; Bloom, M. S. ; Tayler, G. J. ; Hill, H. M. ; Corbitt, R. A. ; McCall, M. A. ; Moore, H. W. *Ind. Eng. Chem.* **1954**, 2213. (b) McBee, E. T. ; Battershell, R. D. ; Branendlin, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3157.
- 101 Sakai, T. ; Yan, F. ; Kashino, S. ; Uneyama, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 233.
- 102 (a) Crousse, B. ; Narisuka, S. ; Bonnet-Delpont, D. ; Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, 679. (b) Pesenti, C. ; Arnone, A. ; Aubertin, A.-M. ; Bravo, P. ; Frigerio, M. ; Panzeri, W. ; Schmidt, S. ; Viani, F. ; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7239. (c) Gong, Y. ; Kato, K. ; Kimoto, H. *Synlett* **2000**, 1058.
- 103 (a) Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. ; Konnon, A. ; Nonaka, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1987. (b) Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. ; Kandeel, Z. E. ; Konno, A. ; Nonaka, T. *Heterocycles* **1990**, 31, 415. (c) Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 607.
- 104 (a) Blond, G. ; Billard, T. ; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4826. (b) Billard, T. ; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 997. (c) Langlois, B. R. ; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 2, 185. (d) Langlois, B. R. ; Billard, T. ; Roussel, S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 173.
- 105 Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpont, D. ; Crousse, B. ; Legros, J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 562.
- 106 Legros, J. ; Meyer, F. ; Coliboeuf, M. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpont, D. ; Bégué, J.-P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6444.
- 107 Takaya, J. ; Kagoshima, H. ; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1577.
- 108 (a) Yong, K. H. ; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4139. (b) Langlois, B. R. ; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185. (c) Bégué, J. P. ; Bonnet-Delpont, D. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3207.
- 109 Chen, L. S. ; Chen, G. J. ; Tamborski, C. J. *J. Fluorine Chem.* **1981**, 18, 117.
- 110 Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026.
- 111 (a) Ishikawa, N. ; Koh, M. G. ; Kitazume, T. ; Choi, S. T. *J. Fluorine Chem.* **1984**, 24, 419. (b) Kitazume, T. ; Lin, J. T. ; Yamazaki, T. ; Takeda, M. *J. Fluorine Chem.* **1989**, 43, 177.
- 112 (a) Francese, C. ; Tordeux, M. ; Wakselman, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1029. (b) Francese, C. ; Tordeux, M. ; Wakselman, C. *Eur. Pat. Appl.* E.P. 254,652 **1988** (*Chem Abstr.* **1988**, 109, 210530t). (c) Tordeux, M. ; Francese, C. ; Wakselman, C. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1990**, 1951. (d) Kitazume, T. ; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1981**, 1679; (e) Kitazume, T. ; Ishikawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5186. (f) O'Reilly, N. J. ; Maruta, M. ; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1984**, 517. (g) Santini, G. ; LeBlanc, M. ; Riess, J.G. *J. Organom. Chem.* **1977**, 140, 1. (h) Francese, C. ; Tordeux, M. ; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 642. (i) Kitazume, T. ; Ikeya, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2349. (j) Sibille, S. ; Mcharek, S. ; Perichon, J. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1423.
- 113 (a) Weygand, F. ; Steglich, W. ; Pietta, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 3841. (b) Weygand, F. ; Steglich, W. ; Lengyel, I. ; Fraunberger, A. ; Maierhofer, A. ; Oettmeier, W. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1944. (c) Weygand, F. ; Steglich, W. ; Lengyel, I. ; Fraunberger, F. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1932.
- 114 Tanaka, K. ; Ishiguro, Y. ; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 661.
- 115 Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Synth.*, soumis.
- 116 Dans cette partie, les molécules numérotées non soulignées ont été synthétisées par Fabien Gagosz lors de son travail de thèse.
- 117 Cette méthode s'est révélée générale pour l'introduction de groupes allyliques à partir de xanthates : Briggs, M. E. ; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, 2, 334.
- 118 Ly, T. M. ; Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.
- 119 Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.

- 120 (a) Crabtree, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5599. (b) Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2935.
- 121 Guindeuil, S. ; Moutrille, C. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. Résultats non publiés.
- 122 Alajarin, M. ; Vidal, A. ; Ortin, M. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4282.
- 123 (a) Toutchkine, A. ; Aebischer, D. ; Clennan, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4966. (b) Filed, L. ; Sweetman, B. J. ; Bellas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 12, 624. (c) Uneyama, K. ; Momota, M. ; Hayashida, K. ; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5364.
- 124 (a) Bodurov, C. C. ; Boyer, B. D. ; Brennan, J. ; Bunnell, C. A. ; Burks, J. E. ; Carr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2321. (b) Zhou, W.-S. ; Lu, Z.-H. ; Wang, Z.-M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 31, 1467. (c) Kusakabe, M. ; o, Y. ; Kobayashi, Y. ; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1989**, 23, 2085.
- 125 (a) Danishefsky, S. ; Kato, N. ; Askin, D. ; Kerwin, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 360. (b) Hagan, O. *J. Fluorine Chem.* **1989**, 43, 371.
- 126 Okano, T. ; Sugiura, H. ; Fumoto, M. ; Matsubara, H. ; Kusakawa, T. ; Fujita, M. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 91.
- 127 Heinrich, M. R. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4969.
- 128 (a) Singh, J. ; Kronenthal, D. R. ; Schwinden, M. ; Godfrey, J. D. ; Fox, R. ; Vawter, E. J. ; Zhang, B. ; Kissick, T. P. ; Patel, B. ; Mneimne, O. ; Humora, M. Papaioannou, C. G. ; Szymanski, W. ; Wong, M. K. Y. ; Chen, C. K. ; Heikes, J. E. ; DiMarco, J. D. ; Qiu, J. ; Deshpande, R. P. ; Gougoutas, J. Z. ; Mueller, R. H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3155. (b) Robl, J. A. ; Sieber-McMaster, E. ; Sulsky, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8985. (c) Robl, J. A. ; Sulsky, R. ; Sieber-McMaster, E. ; Ryono, D. E. ; Cimarusti, M. P. ; Simpkins, L. M. ; Karanewsky, D. S. ; Chao, S. ; Asaad, M. M. ; Seymour, A. A. ; Fox, M. ; Smith, P. L. ; Trippodo, N. C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 305. (d) Kinder, F. R. ; Wattanasin, S. ; Versace, R. W. ; Bair, K. W. ; Bontempo, J. ; Green, M. A. ; Lu, Y. J. ; Marepalli, H. R. ; Philipps, P. E. ; Roche, D. ; Tran, L. D. ; Tran, L. D. ; Wang, R. M. ; Waykole, L. ; Xu, D. D. ; Zabrudoff, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2118.
- 129 Jones, G. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Katritzky, A. R. ; Rees, C. W. ; Scriven, E. F. V. ; Eds; Elsevier Science, Oxford, **1997**, 5, 167.
- 130 Watson, P. S. ; Jiang, B. ; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679.
- 131 Balasubramanian, M. ; Keay, J. G. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Katritzky, A. R. ; Rees, C. W. ; Scriven, E. F. V. ; Eds; Elsevier Science, Oxford, **1997**, 5, 245.
- 132 Weintraub, P. M. ; Sabol, J. S. ; Kane, J. M. ; Borchering, D. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953.
- 133 (a) Abouabdellah, A. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 399. (b) Abouabdellah, A. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Nga, T. T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5009. (c) Crousse, B. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5765. (d) Crousse, B. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5009. (e) Crousse, B. ; Narizuka, S. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, 679.
- 134 Gille, S. ; Ferry, A. ; Billard, T. ; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8932.
- 135 Magueur, G. ; Legros, J. ; Meyer, F. ; Ourévitch, M. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1258.
- 136 Boivin, J. ; Pothier, J. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3701.
- 137 (a) Hayashi, T. ; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1994**, 5, 955. (b) Kukhar, V. P. ; Soloshonok, V. A. *Fluorine-Containing Amino Acids*, Eds. ; John Wiley and Donst Ltd: Chichester, **1995**.
- 138 (a) Soloshonok, V. A. ; Resnati, G. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1. (b) Ojima, I. ; McCarthy, J. R. ; Welch, J. T. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, **1996**, ACS Books, American Chemical Society, Washington, D. C. (c) Faraci, W. S. ; Walsh, C. T. *Biochemistry*, **1989**, 28, 431.
- 139 Steglich, W. ; Hoefle, G. *Chem. Ber.* **1971**, 104, 1408.

- 140 (a) Burger, K. ; Hubl, D. ; Gertitschke, P. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 27, 327. (b) Birger, K. ; Hoess, E. ; Gaa, K. ; Sewald, N. ; Schierlinger, C. *Naturforschung* **1991**, 46, 361.
- 141 (a) Weygand, F. ; Steglich, W. ; *Chem. Ber.* **1965**, 98, 487. (b) Weygand, F. ; Steglich, W. ; Oettmei, W. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 818. (c) Croft, A. K. ; Easton, C. J. ; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4119.
- 142 Weygand, F. ; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 808.
- 143 Fessner, W. D. ; Goae, C. ; Jaeschke, G. ; Eyrisch, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 125.
- 144 Katagiri, T. ; Kutose, K. ; Shimokawa, N. ; Kusunoki, N. ; Uneyama, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9163.
- 145 Prakash, G. K. ; Mandal, M. ; Schweizer, S. ; Petasis, N. A. ; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3173.
- 146 (a) Soloshonok, V. A. Ed. ; *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic Compounds*, Wiley: Chichester, **1999**. (b) Ramachandran, P. V. Ed., *Asymmetric Fluorooranic Chemistry: Synthesis, Applications, and Future Directions*, American Chemical Society: Washington, DC, **1999**. (c) Arnone, A. ; Bravo, P. ; Capelli, S. ; Fronza, G. ; Meille, S. Z. ; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3375. (d) Bravo, P. ; Cavicchio, G. ; Crucianelli, M. ; Poggiali, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2811. (e) Bravo, P. ; Crucianelli, M. ; Vergani, B. ; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3, 7771. (f) Crucianelli, M. ; Battista, N. ; Bravo, P. ; Volonterio, A. ; Zanda, M. *Molecules* **2000**, 5, 1251. (g) Bravo P. et al. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2621. (h) Highashiyama, K. ; Ishii, A. ; Mikami, K. *Synlett.* **1997**, 1381. (h) Highashiyama, K. ; Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1199. (i) Highashiyama, K. ; Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Mikami, K. *Chem. Lett.* **1998**, 119. (j) Lebouvier, N. ; Laroche, C. ; Huguenot, F. ; Brigaud, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2827. (k) Chakraborty, T. K. ; Reddy, G. V. ; Hussain, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7597. (l) Chakraborty, T. K. ; Reddy, G. V. ; Hussain, G. V. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9179. (m) Dave, R. H. ; Hosangadi, H. B. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11295.
- 147 (a) Lim, S. H. ; Curtis, M. D. ; Beak, P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 711. (b) Niu, C. ; Li, J. ; Doyle, T. W. ; Chen, S.-H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6311. (c) Hung, R. R. ; Straub, J. A. ; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3849.
- 148 Marshall, J. A. ; Garofalo, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3675.
- 149 Yabuuchi, T. ; Kusumi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 397.
- 150 Girar, Y. ; Atkinson, J. G. ; Belanger, P. J. ; Fuentes, J. J. ; Rokach, J. ; Rooney, C. S. ; Remy, D. C. ; Hunt, C. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3220.
- 151 Tordeux, M. ; Langlois, B. ; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1990**, 2293.
- 152 (a) Chen, Q.-Y. ; Li, Z.-T. *J. Chem., Soc. Perkin Trans. II* **1993**, 645. (b) Yoshida, M. ; Yoshida, T. ; Koboayashi, M. ; Kamigata, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1989**, 909.
- 153 Yang, J. J. ; Kirchmeier, R. L. ; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656.
- 154 Baldwin, J. J. ; Kasinger, P. A. ; Novello, F. C. ; Sprague, J. M. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 895.
- 155 Osornio, Y. M. ; Cruz-Almanza, R. ; Jimenez-Montano, V. ; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.
- 156 Baciocchi, E. ; Muraglia, E. ; Sleiter, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 4, 4345.
- 157 Artis, D. R. ; Cho, I.-S. ; Jaime-Figueroa, S. ; Muchowski, L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2456.
- 158 Sha, C.-K. ; Yang, J.-F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10645.
- 159 Gololobov, Y. G. ; Zhmurova, I. N. ; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, 2, 437.
- 160 (a) Sha, C.-K. ; Chunag, K.-S. ; Young, J.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1552. (b) Sha, C.-K. ; Chuang, K.-S. ; Wey, S.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 977.
- 161 Pelkey, E. T. ; Gribble, G. W. *Chem. Commun.* **1997**, 1873.
- 162 (a) Barton, D. H. R. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098. (b) Barton, D. H. R. ; Kervagoret, J. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7587.
- 163 Kishbaugh, T. L. ; Gribble, G. W. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2003.
- 164 Smith, A. B. ; Adams, C. M. ; Barbosa, S. A. L. ; Degnan, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 350.

- 165 Stork, G. ; Takahashi, T. ; Kawamoto, I. ; Suzuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8272.
- 166 (a) Al Akeel, N. Y. ; Selby, K. ; Waddington, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1981**, 1036. (b) Chtatgililoglu, C. ; Lunazzi, L. ; Macciantelli, D. ; Placucci, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5252.
- 167 Davies, A. G. ; Sutcliffe, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1980**, 819.
- 168 (a) Garner, P. ; Anderson, J. T. ; Cox, P. B. ; Klippenstein, S. J. ; Leslie, R. ; Scardovi, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6195. (b) Garner, P. ; Sesenoglu, O. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1217.
- 169 Garner, P. ; Anderson, J. T. ; Dey, S. ; Youngs, W. J. ; Galat, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5732.
- 170 Garner s'est aidé de différents travaux, notamment (a) l'utilisation des carbohydrates comme auxiliaires chiraux : Kunz, H. ; Rück, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336. (b) Wuts, P. G. M. ; Bigelow, S. S. *Chem. Commun.* **1984**, 736. (c) Metternich, R. ; Hoffmann, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4095. (d) Lubineau, A. ; Queneau, Y. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6697. (e) Beaglay, B. ; Larsen, D. S. ; Pritchard, R. G. ; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 3113. (f) Roush, W. R. ; VanMieuwenhze, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8536.
- 171 French, H. E. ; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 660.
- 172 (a) Neuenschwander, M. ; Bigler, P. ; Christen, K. ; Iseli, R. ; Kyburz, R. ; Mühle, H. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2047. (b) Bigler, P. ; Schönholzer, S. ; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2059.
- 173 Langlois, D. P. ; Wolff, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2624.
- 174 Cason, J. ; Reist, E. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1492.
- 175 Patrick, T. B. ; Poon, Y. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1019.
- 176 (a) Davidson, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7167. (b) Horton, P. A. ; Casapullo, A. ; Minale, L. ; Zollo, F. ; Lavayre, J. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1227.
- 177 Jung, M. ; Ham, J. ; Song, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2763.
- 178 Hayes, P. ; Kitching, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9718.
- 179 (a) Ashwood, V. A. ; Buckingham, R. E. ; Cassidy, F. ; Evans, J. M. ; Faruk, E. A. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2194. (b) Thorsett, E. D. ; Harris, E. E. ; Aster, S. D. ; Peterson, E. R. ; Snyder, J. P. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 251.
- 180 Erman, M. B. ; Snow, J. W. ; Williams, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6749.
- 181 Xu, M. ; Tsuyoshi, M. ; Hiroyuki, O. ; Hitoshu, I. ; Takashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 100.
- 182 Hobson, J. D. ; Malpass, J. R. *Chem. Commun.* **1966**, *5*, 141.
- 183 Dumdei, E. J. ; Blunt, J. W. ; Munro, M. H. G. ; Pannell, L. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2636.
- 184 Ishihara, H. ; Martin, B. L. ; Brautigan, D. L. ; Karaki, H. ; Ozaki, H. ; Kato, Y. ; Fusenati, N. ; Watabe, S. ; Hashimoto, K. ; Uemura, D. ; Hartshorne, D. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *159*, 871.
- 185 Kuhn, R. ; Jerchel, D. *Chem. Ber.* **1943**, *76*, 413.
- 186 Kaiser, R. ; Lamparsky, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1659.
- 187 Cavill, G. W. K. ; Clark, D. V. ; Whitfield, F. B. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2819.
- 188 Nobuhara, A. *Agric. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 1306.
- 189 Keck, G. E. ; Knutson, C. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 411.
- 190 Kalesse, M. ; Quitschalle, M. ; Khandavalli, C. P. ; Saeed, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3107.
- 191 Bonini, C. ; Piero, P. ; Racioppi, R. ; Licia, V. *Tetrahedron : Asymm.* **1992**, 29.
- 192 Kleinwächter, P. ; Anh, N. ; Kiet, T. T. ; Schlegel, B. ; Dahse, H. M. ; Härtl, A. ; Gräfe, U. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 236.
- 193 Griess, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, *120*, 125.
- 194 Binsch, G. ; Rüchardt, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 173.
- 195 Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765.
- 196 Sandmeyer, C. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1633.

- 197 (a) Meerwein, H. ; Buchner, E. ; Van Emster, K. *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237. (b) Rondestvedt, C. *S. Organic Reactions* **1960**, 189.
- 198 Cihen, T. ; Dietz, A. G. ; Miser, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2053.
- 199 (a) Murphy, J. A. ; Scott, K. A. ; Sinclair, R. S. ; Lewis, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 41, 7295. (b) Callaghan, O. ; Lampard, C. ; Kennedy, A. R. ; Murphy, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 40, 2395.
- 200 (a) Murphy, J. A. ; Begley, M. J. ; Roome, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8679. (b) Bashir, N. ; Callaghan, O. ; Murphy, J. A. ; Ravishanker, T. ; Roome, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6255. (c) Koizumi, T. ; Bashir, N. ; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7635. (d) Patro, B. ; Merrett, M. C. ; Makin, S. D. ; Murphy, J. A. ; Parkes, K. E. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 421. (e) Callaghan, O. ; Lampard, C. ; Kennedy, A. R. ; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 161.
- 201 Beckwith, A. L. J. ; Gara, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5689.
- 202 Beckwith, A. L. J. ; Gara, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 795.
- 203 (a) Johnston, L. J. ; Luszyk, J. ; Wayner, D. D. M. ; Abeywickrema, A. N. ; Beckwith, A. L. J. ; Scaiano, J. C. ; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4594. (b) Abeywickrema, A. N. ; Beckwith, A. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 464.
- 204 Abeywickrema, A. N. ; Beckwith, A. L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8227.
- 205 (a) Galli, C. ; Bunnet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5689. (b) Ciminale, F. ; Bruno, G. ; Testaferri, L. ; Tiecco, M. ; Martelli, G. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4509.
- 206 Beckwith, A. L. J. ; Meijs, G. F. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1922.
- 207 (a) Leuckart, R. *J. Prakt. Chem.* **1890**, 41, 179. Pour une revue, voir : (b) Baguley, P. A. ; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3072. (c) Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765.
- 208 Lorsque le composé **IV-01** est préparé en utilisant les conditions initiales de réaction de Leuckart, le rendement chute à 40%. Je tiens à remercier Gilles Ouvry pour avoir essayé cette réaction sous ces conditions, et m'avoir ainsi permis de découvrir le fort potentiel de cette chimie des diazoniums.
- 209 (a) Beckwith, A. L. J. ; Gara, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 593. (b) Gordon, F. M. ; Athelstan, L. ; Beckwith, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5890. (c) Fletcher, R. J. ; Lampard, C. ; Murphy, J. A. ; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1995**, 623.
- 210 Murphy, J. A. ; Rasheed, F. ; Gastaldi, S. ; Ravishanker, T. ; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1549.
- 211 Overberger, C. G. ; Mazzeo, M. P. ; Godfrey, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 1407.
- 212 (a) Beckwith, A. L. J. ; Meijs, G. F. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1922. (b) Nambu, H. ; Anilkumar, G. ; Matsugi, M. ; Kita, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 77.
- 213 (a) Tehrani, K. A. ; Boeykens, M. ; Tyvorskii, V. ; Kulinkovitch, O. ; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6541. (b) Boeykens, M. ; De Kimpe, N. ; Tehrani, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6973.
- 214 Janusz, J. M. ; Young, P. A. ; Ridgeway, J. M. ; Scherz, M. W. ; Enzweiler, K. ; Wu, L. I. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1112.
- 215 Cooper, C. B. ; Blair, K. T. ; Jones, C. S. ; Minich, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1747.
- 216 Murphy, J. A. ; Rasheed, F. ; Roome, S. J. ; Scott, K. A. ; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2331.
- 217 Raga, M. ; Palacin, C. ; Castello, J. M. ; Ortiz, J. A. ; Cuberes, M. R. ; Moreno-Manas, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, 21, 329.
- 218 (a) Arnau, N. ; Moreno-Manas, M. ; Pleixats, R. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 11019. (b) Raga, M. ; Moreno-Manas, M. ; Cuberes, M. R. ; Palacin, C. ; Castello, J. M. ; Ortiz, J. A. *Arzneim. Forsch.* **1992**, 42, 691.
- 219 Sheridan, R. P. ; Nilakantan, R. ; Dixon, J. S. ; Venkataraghavan, R. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 894.

- 220 (a) Nakib, T. A. ; Meegan, M. J. ; Looney, A. M. ; Burke, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 971.
(b) Benbrook, D. M. ; Subramanian, S. ; Gale, J. B. ; Lui, S.. Brown, C. W. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3753.
- 221 Bacqué, E. ; El Qacemi, M. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3671.
- 222 (a) Cheung, M. ; Hunter III, R. N. ; Peel, M. R. ; Lackey, K. E. *Heterocycles* **2001**, 55, 1583. (b) Ting, P. C. ; Kaminski, J. J. ; Sherlock, M. H. ; Tom, W. C. ; Lee, J. F. ; Bryant, R. W. ; Watnick, A. S. ; McPhail, A. T. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2697. (c) Kumar, V. ; Dority, J. A. ; Bacon, E. R. ; Singh, B. ; Leshner, G. Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 25, 6995.
- 223 Bristol, J. A. ; Sircar, I. ; Moos, W. H. ; Evans, D. B. ; Weishaar, R. E. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1099.
- 224 (a) Dittami, J. P. ; Ramanathan, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 45. (b) Togo, H. ; Kikuchi, O. *Heterocycles*, **1989**, 28, 373. (c) Gill, G. P. ; Patenden, G. ; Reynolds, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 369. (d) Boger, D. L. ; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1271. (e) Curran, D. P. ; Yu, H. ; Liu, H. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7343.
- 225 Murphy, J. A. ; Rasheed, F. ; Gastaldi, S. ; Ravishanker, T. ; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1549.
- 226 (a) Stratmann, K. ; Moore, R. E. ; Bonjouklian, R. ; Deeter, J. B. ; Patterson, G. M. L. ; Shaffer, S. ; Smith, C. D. ; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9935. (b) Jimenez, J. I. ; Huber, U. ; Moore, R. E. ; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 569.
- 227 (a) Wood, J. L. ; Holubec, A. A. ; Stoltz, B. M. ; Weiss, M. M. ; Dixon, J. A. ; Doan, B. D. ; Shamji, M. F. ; Chen, J. M. ; Heffron, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6326. (b) Deng, H. B. ; Konopelski, J. P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3001. (c) Jung, M. E. ; Slowinski, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6835. (d) Lopez-Alvardo, P. ; Garcia-Granda, S. ; Alvarez-Rua, C. ; Avendano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1702. (e) Jimenez, J. I. ; Moore, R. E. ; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 569. (f) Stratmann, K. ; Morre, R. E. ; Bonjouklian, R. ; Deeter, J. B. ; Patterson, G. M. L. ; Shaffer, S. ; Smith, C. D. ; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9935.
- 228 Ready, J. M. ; Reisman, S. E. ; Hirata, M. ; Weiss, M. M. ; Tamaki, K. ; Ovasaka, T. V. ; Wood, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1270.
- 229 (a) Anthony, W. C. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 77. (b) Goehring, R. R. ; Sachdeva, Y. P. ; Pisipati, J. S. ; Sleevi, M. C. ; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 435.
- 230 Jones, K. ; Thompson, M. ; Wright, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 2, 115.

Partie Expérimentale

Abréviations

Ac	acétyle
AIBN	α,α' -azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
CDCl ₃	chloroforme deutéré
CH ₂ Cl ₂	dichlorométhane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DLP	Peroxyde de dilauroyle
DMF	diméthylformamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
Et	éthyle
Me	méthyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
neoPn	néopentyle
Ph	phényle
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
ar.	aromatic
TLC	thin layer chromatography
r.t.	room temperature
RMN	Nuclear Magnetic Resonance
HRMS	High Resolution Mass Spectra
eq	équivalents

Autres abréviations

Ar.	aromatique
CCM	Chromatographie sur couche mince

TA	Température ambiante
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
HRMS	Spéctrométrie haute résolution
eq	équivalents
ppm	parties par million
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz
cm	centimètres
Mol, mmol	Mole, milimole
L, mL	Litre, millilitre
g, mg	Gramme, milligramme
°C	degree Celsius
min	minute
h	heure
m/z	Unité de masse par charge élémentaire
δ	Déplacement chimique
d	doublet
t	triplet
q	quadruplet
s	singulet
s _l	singulet large
M	Multiplet ou massif
GC/MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la masse
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute pression
IC	Ionisation chimique
IE	Impact électronique
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage en RMN du proton
M	masse
ν	Nombres d'onde
Pf	Point de fusion

Purification des solvants et réactifs

Solvants :

Acétone : utilisation directe d'acétone de marque SDS.

Acétonitrile : utilisation directe d'acétonitrile de marque SDS.

Cyclohexane : distillation sur hydrure de calcium.

Chloroforme : utilisation directe de chloroforme absolu de marque SDS.

Chlorobenzène : utilisation directe de chlorobenzène de marque SDS.

Dichlorométhane : distillation sur hydrure de calcium.

1,2-dichloroéthane : utilisation directe de 1,2-dichloroéthane de marque SDS.

Diéthyl éther : distillation sur sodium, avec la benzophénone pour indicateur.

Dioxane : distillation sur hydrure de calcium.

Ethanol : utilisation directe d'éthanol absolu de marque SDS.

Méthanol : utilisation directe de méthanol absolu de marque SDS.

Pyridine : utilisation directe de pyridine de marque SDS.

Tetrahydrofurane : distillation sur sodium avec la benzophénone pour indicateur.

Toluène : distillation sur hydrure de calcium.

Les distillations ont toutes eu lieu sous argon.

Les réactifs ont généralement été utilisés sans purification supplémentaire (vérification de leur état par RMN du proton), exceptée la triéthylamine, systématiquement distillée sur de la potasse.

Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice sur aluminium 60 F₂₅₄ (SDS) ou sur plastique F 1500/LS 254 (Schleicher & Schuell).

Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 ou 366 nm. Sur plastique, elles permettent de suivre la progression de certaines réactions par transparence.

Les plaques CCM sont généralement trempées dans un révélateur à l'anisaldéhyde ou à l'acide phosphomolybdique, puis chauffées au pistolet à décapage.

Anisaldéhyde: solution de 7,4 ml d'anisaldéhyde, 383 ml d'éthanol, 10 ml d'acide sulfurique, et 3 ml d'acide acétique.

Acide phosphomolybdique: solution d'acide phosphomolybdique à 15% dans l'éthanol.

Les chromatographies (préparatives) sur colonne ont été réalisées sur gel de silice 60 A C.C (granulométrie 35-70 μ m - SDS).

Appareillages d'analyse utilisés

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'une platine chauffante Reichert, sous microscope, et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Nicolet 205 FT-IR. Les échantillons liquides ou huileux ont été directement placés entre deux pastilles de chlorure de sodium (film). Une dispersion dans le Nujol a préalablement été préparée pour les échantillons solides. Les valeurs des nombres d'onde des bandes d'absorption (ν) sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres RMN ont été réalisés en solution dans le chloroforme deutérié sur des appareils de type Bruker AM 400 (400 MHz).

En RMN du proton (RMN ^1H), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont données en hertz (Hz). Les attributions de signaux sont généralement confirmées par des expériences de double irradiation, voire par Cosy ou corrélation $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$.

En RMN du carbone 13 (RMN ^{13}C), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant la raie centrale du chloroforme deutérié ($\delta=77,14$ ppm) comme référence interne. L'appareil utilisé est identique au précédent, et est utilisé à 100.6 MHz.

Les spectres de masse ont été enregistrés obtenus sur un spectromètre Hewlett-Packard HP 5989B avec couplage GC/MS avec un chromatographe Hewlett-Packard HP 5890. L'ionisation chimique est obtenue avec de l'ammoniaque. Les masses sont exprimées en unité de masse par charge élémentaire (m/z).

Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur des spectromètres de type JEOL JMS-GCmate II, GC/MS.

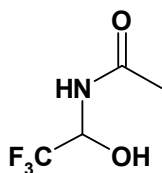
Les analyses élémentaires ont été déterminées par le service de microanalyse de l'ICSN.

Enfin, le nom des molécules a été déterminé selon la nomenclature IUPAC, en anglais, par le logiciel Autonom 1.1 (Beilstein Institut).

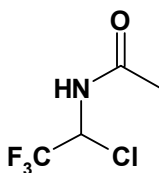
Récapitulatif des molécules citées dans la partie expérimentale

Les numéros de page renvoient au mode opératoire et à la description.

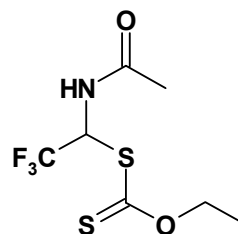
Chapitre 2



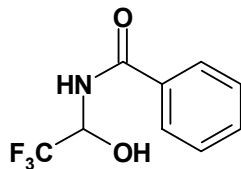
II-01 p239



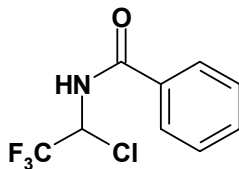
II-04 p239



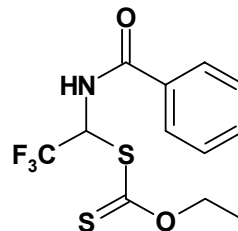
II-07 p240



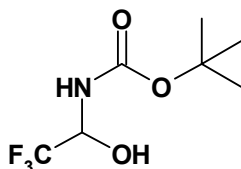
II-03 p240



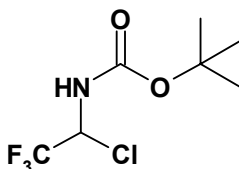
II-06 p241



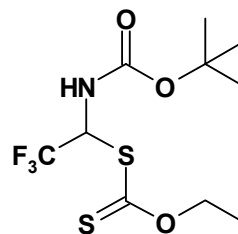
II-09 p241



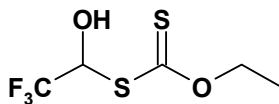
II-02 p242



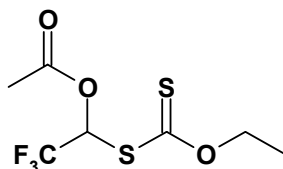
II-05 p242



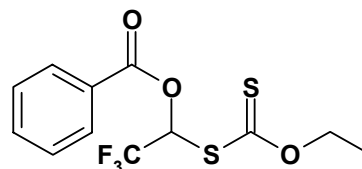
II-08 p243



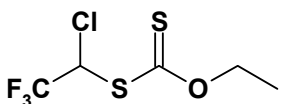
II-10 p254



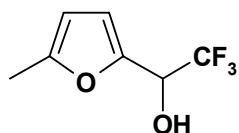
II-11 p254



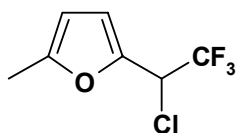
II-12 p255



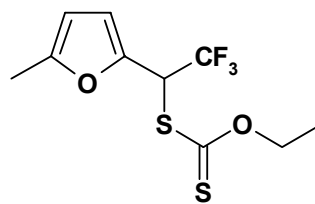
II-13 p267



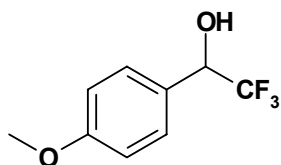
II-71 p271



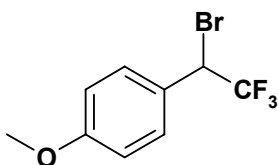
II-72 p271



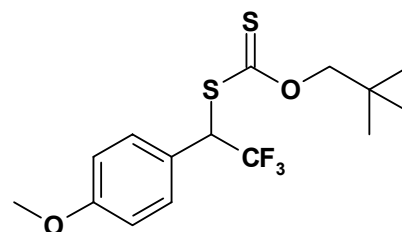
II-70 p279



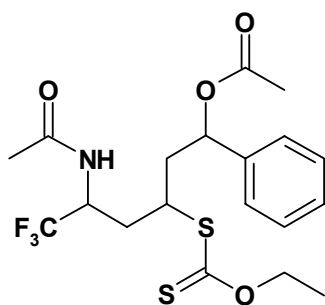
II-74 p280



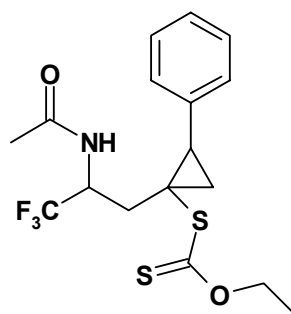
II-75 p281



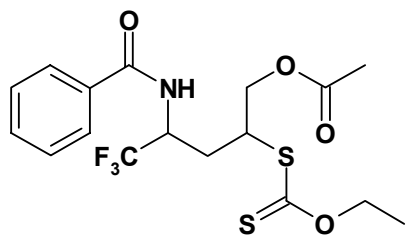
II-73 p281



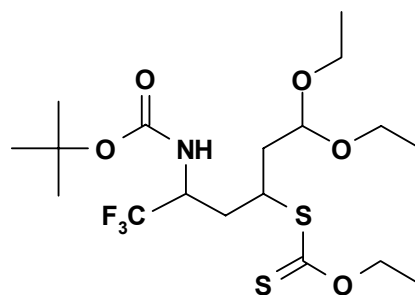
II-48 p243



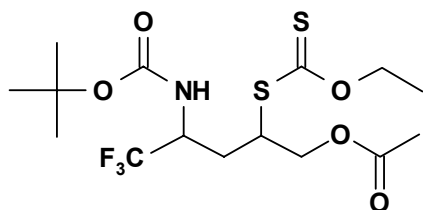
II-46 p245



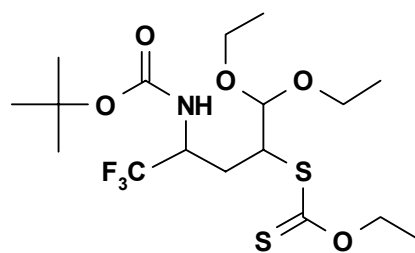
II-35 p246



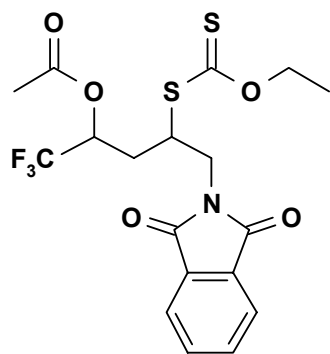
II-30 p246



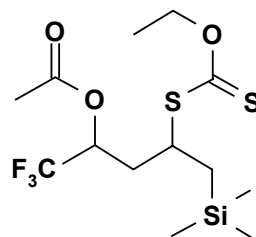
II-34 p247



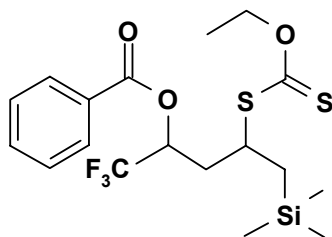
II-45 p248



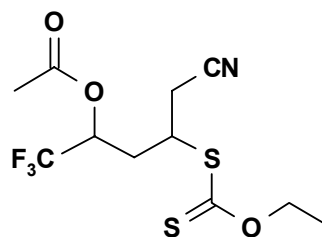
II-23 p256



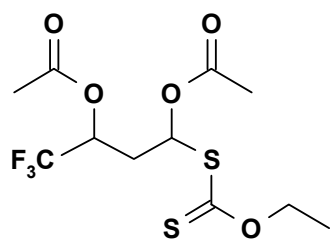
II-20 p257



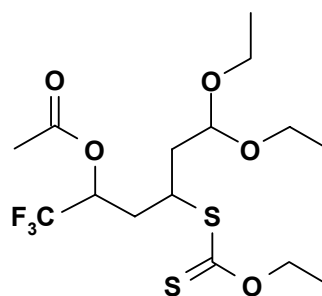
II-54 p258



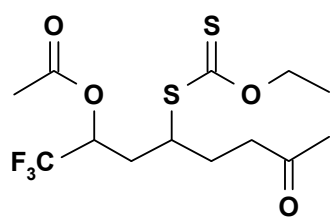
II-15 p260



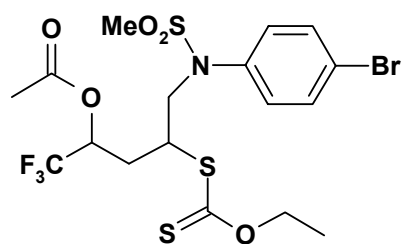
II-26 p259



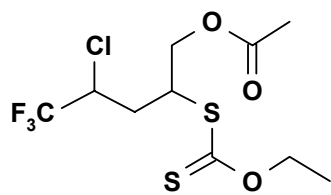
II-28 p260



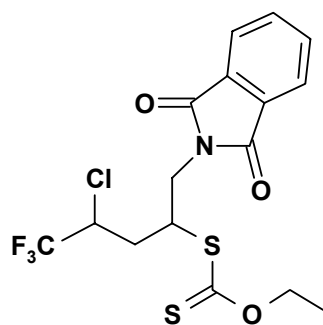
II-17 p261



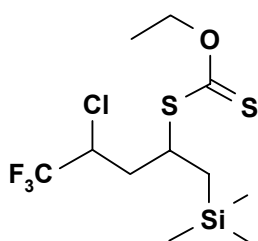
II-31 p262



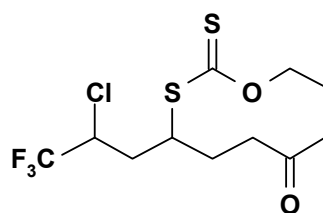
II-36 p268



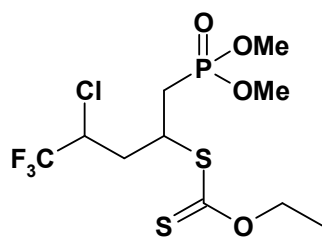
II-25 p270



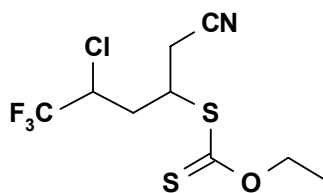
II-22 p268



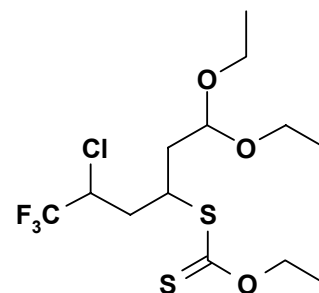
II-19 p271



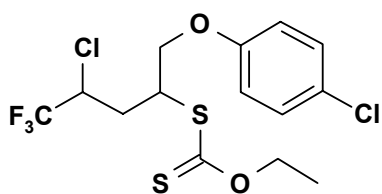
II-40 p272



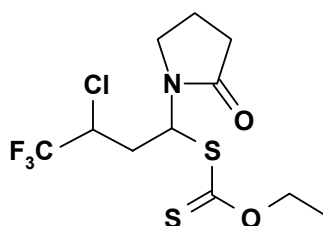
II-16 p272



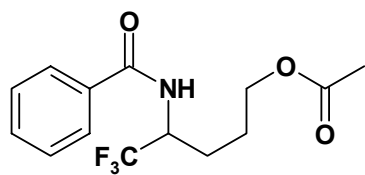
II-29 p273



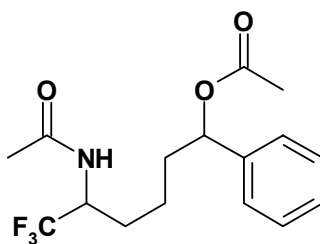
II-42 p274



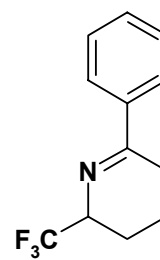
II-38 p275



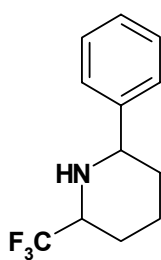
II-61 p250



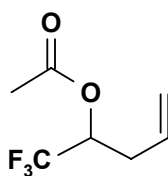
II-64 p251



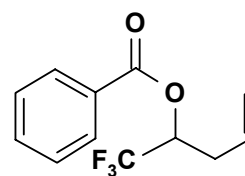
II-81 p252



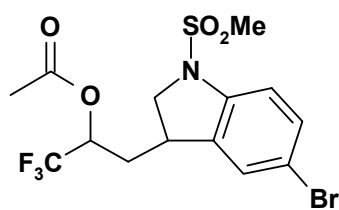
II-82 p253



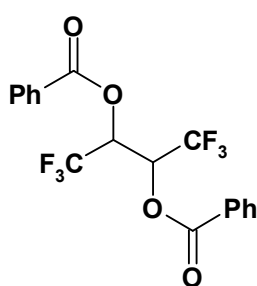
II-53 p263



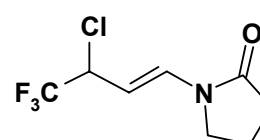
II-55 p264



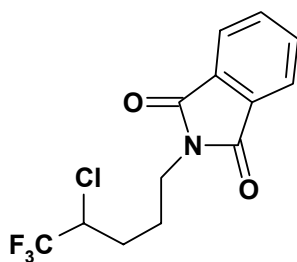
II-59 p265



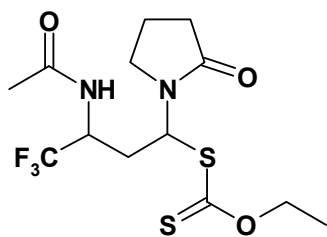
II-66 p266



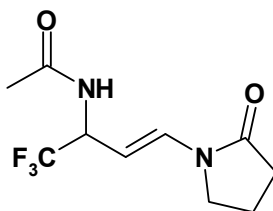
II-52 p276



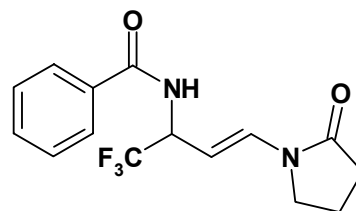
II-62 p277



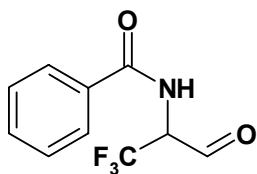
II-37 p283



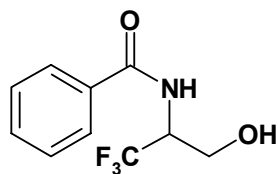
II-50 p283



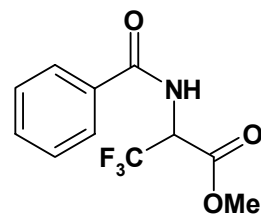
II-83 p284



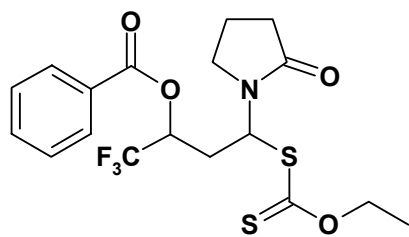
II-84 p285



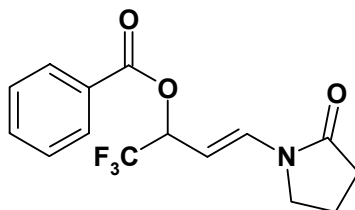
II-86 p285



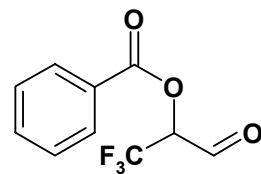
II-87 p286



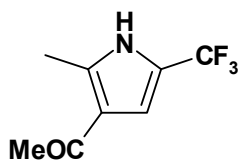
II-39 p287



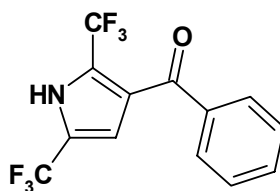
II-51 p288



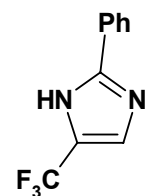
II-85 p289



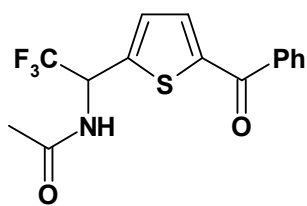
II-88 p289



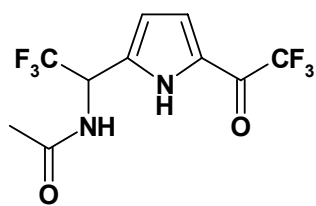
II-89 p290



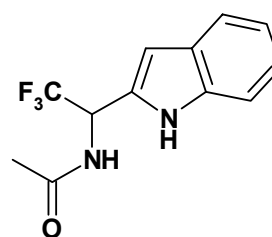
II-90 p291



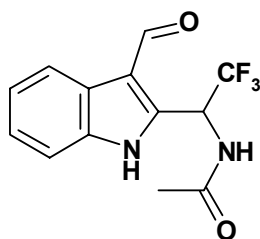
II-91 p293



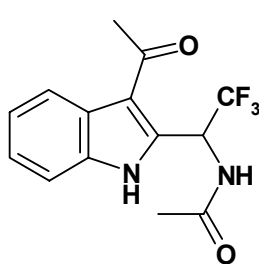
II-92 p294



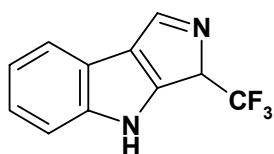
II-93 p295



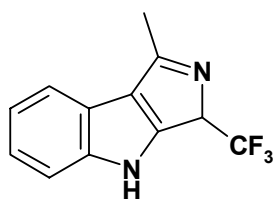
II-94 p295



II-95 p296

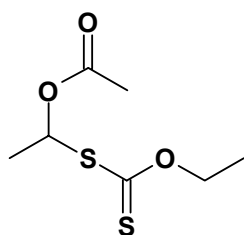


II-96 p296

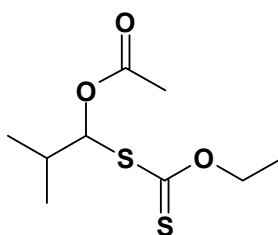


II-97 p297

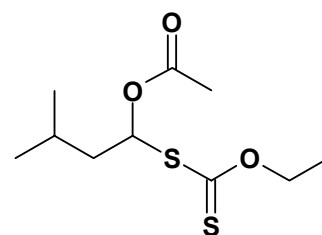
Chapitre 3



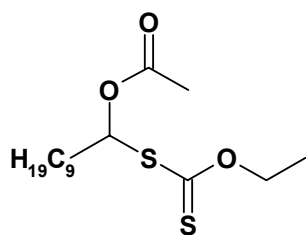
III-01 p301



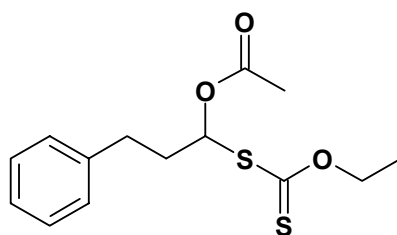
III-02 p305



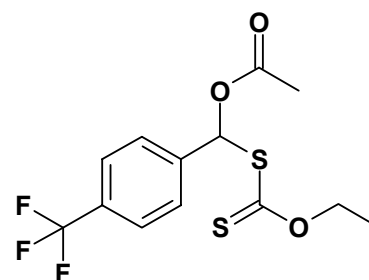
III-03 p307



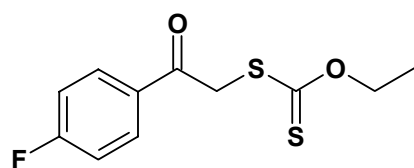
III-04 p313



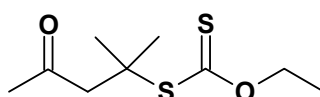
III-05 p316



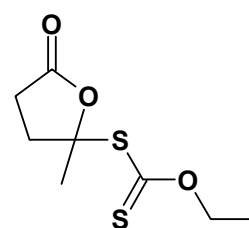
III-53 p319



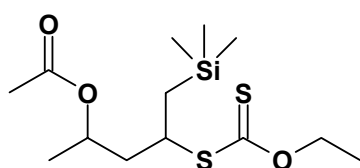
III-27 p320



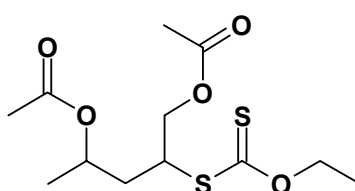
III-31 p323



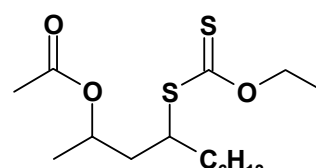
III-17 p327



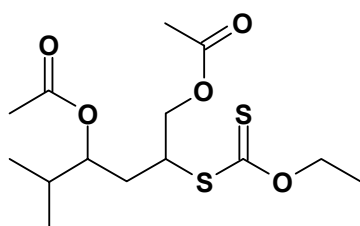
III-06 p302



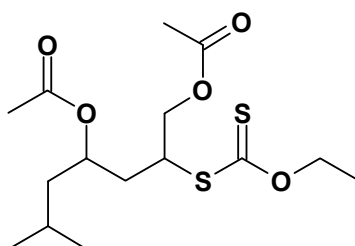
III-07 p303



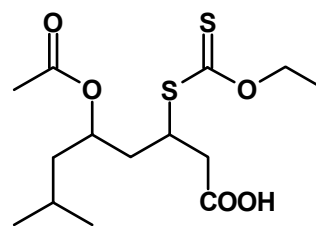
III-08 p304



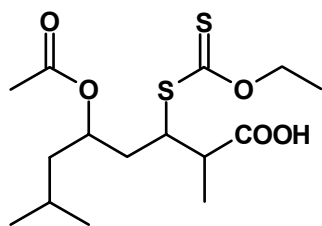
III-09 p306



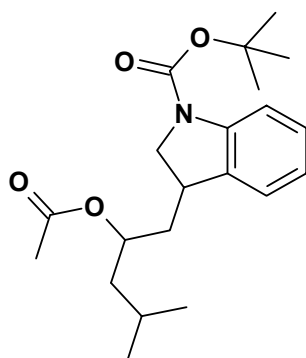
III-10 p307



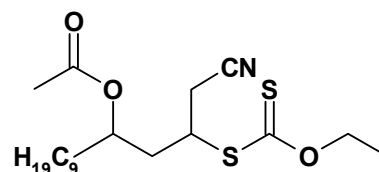
III-11 p308



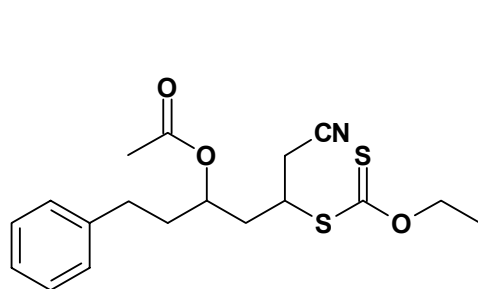
III-12 p309



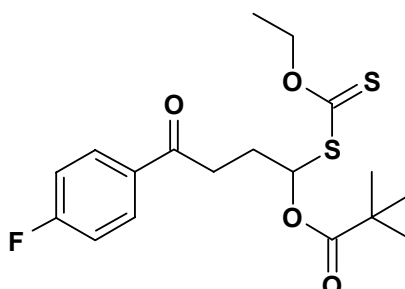
III-15 p312



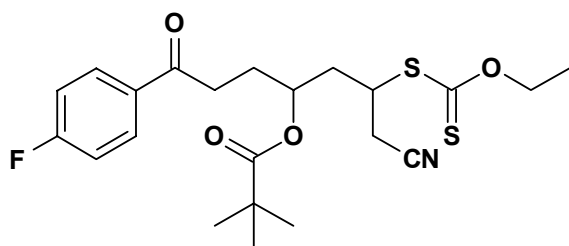
III-13 p314



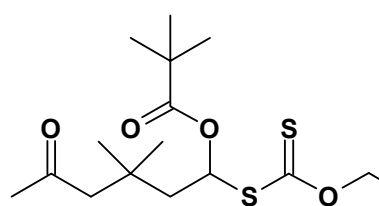
III-14 p316



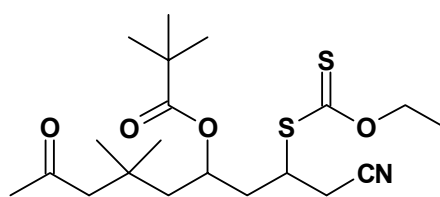
III-28 p321



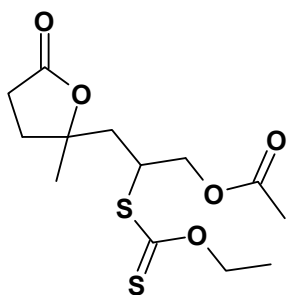
III-29 p317



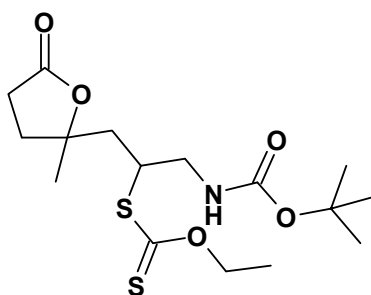
III-32 p324



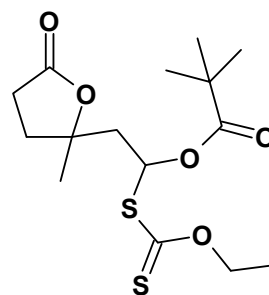
III-33 p324



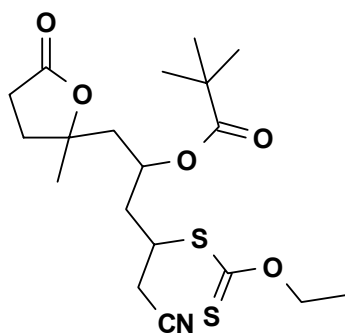
III-18 p328



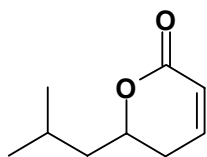
III-19 p329



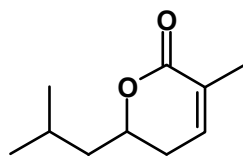
III-20 p329



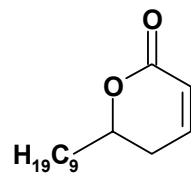
III-35 p330



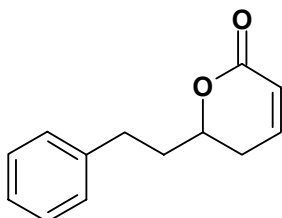
III-42 p310



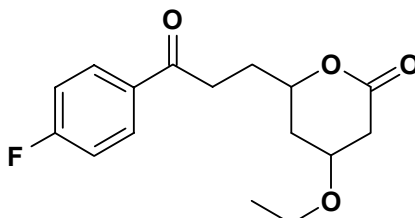
III-43 p311



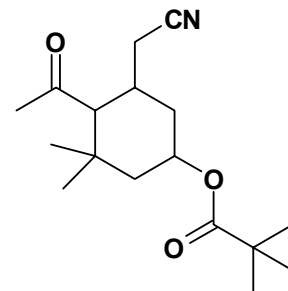
III-38 p315



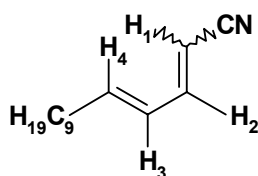
III-41 p318



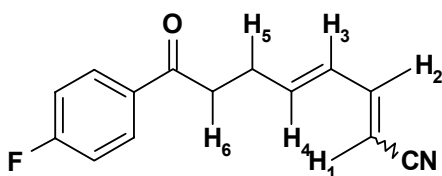
III-46 p322



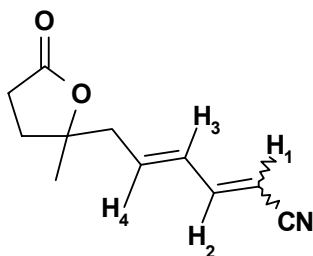
III-49 p326



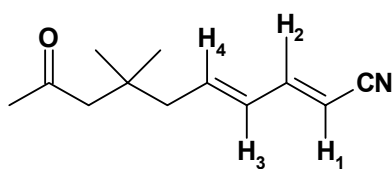
III-24 p314



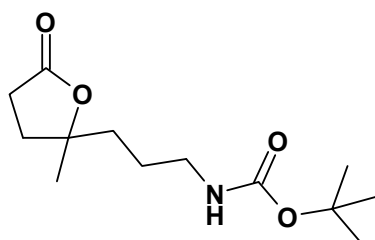
III-30 p322



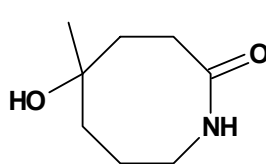
III-36 p332



II-34 p325

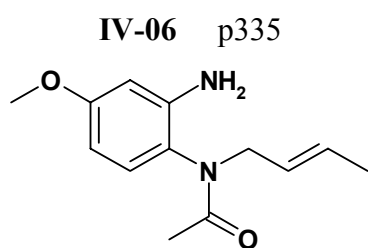
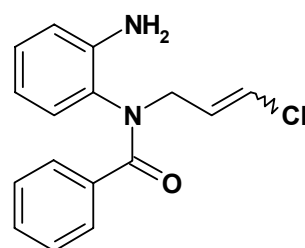
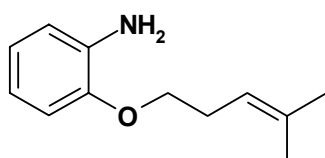
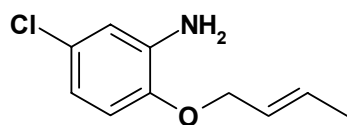


III-21 p331

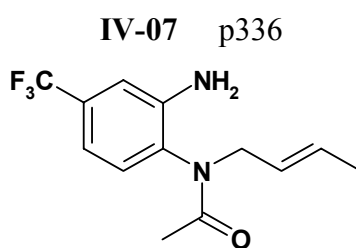


III-23 p332

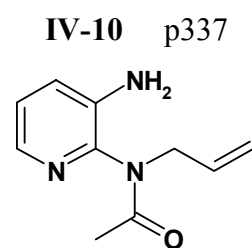
Chapitre 4



IV-06 p335

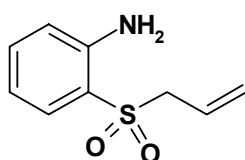


IV-07 p336

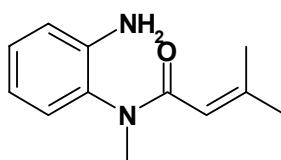


IV-10 p337

IV-11 p342

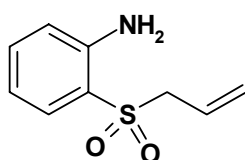


IV-12 p340

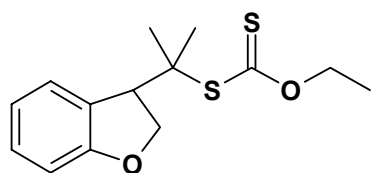
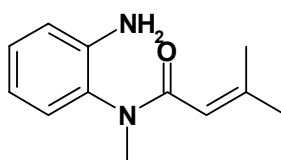


IV-13 p341

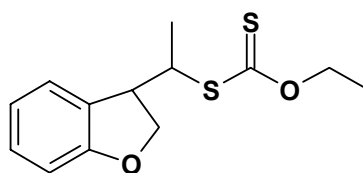
IV-15 p342



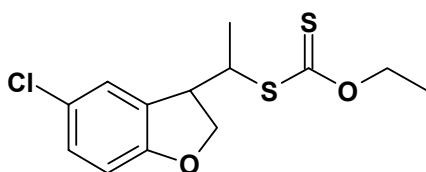
IV-14 p343



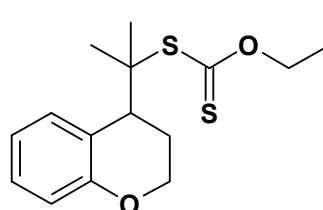
IV-04 p344



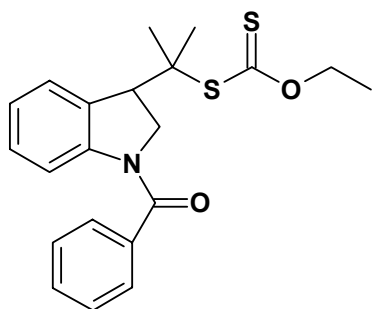
IV-16 p345



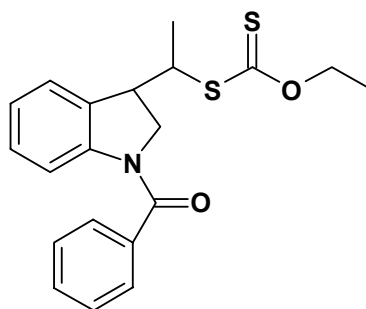
IV-17 p346



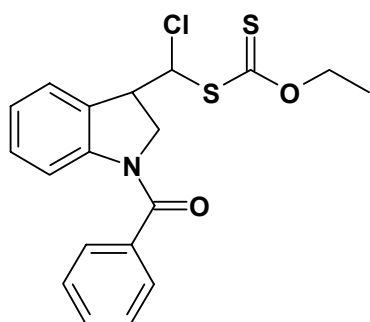
IV-18 p347



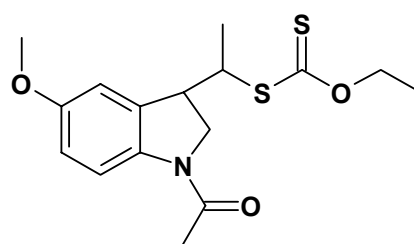
IV-19 p348



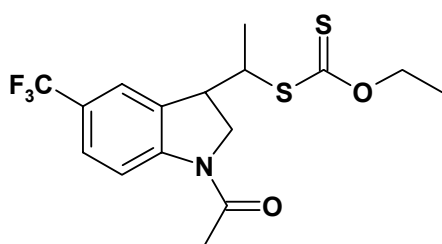
IV-20 p349



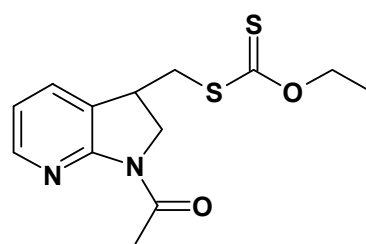
IV-21 p350



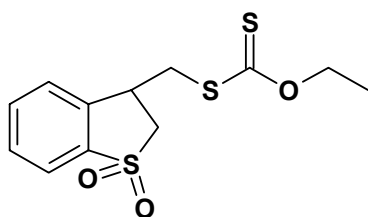
IV-22 p351



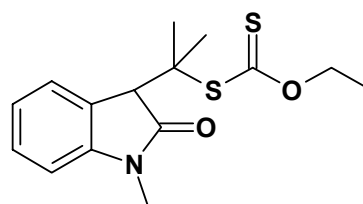
IV-23 p352



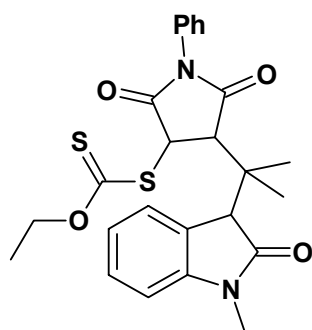
IV-24 p353



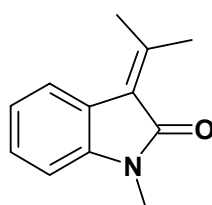
IV-25 p354



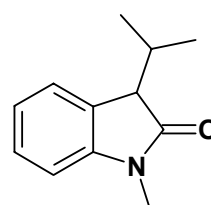
IV-26 p355



IV-29 p356



IV-30 p357



IV-31 p358

CHAPITRE 2

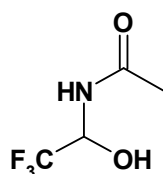
2.1. 2-trifluorométhyléthylamine

2.1.1. Synthèse de xanthates 2-trifluorométhyléthylamine

2.1.1.1. Synthèse du xanthate 2-trifluorométhyléthylacétamide

N-(2,2,2-Trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-acetamide

II-01

C₄H₆F₃NO₂M= 157,09 g.mol⁻¹

Référence : Fabien Gagosz, *Thèse de Doctorat 2002*, Ecole Polytechnique.

Réaction : Une solution de 2,2,2-trifluoro-1-méthoxyéthanol (6,50 g, 50 mmol) et d'acétamide (2,95 g, 50 mmol) dans le 1,4-dioxane (75 mL) est portée au reflux pendant une heure. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

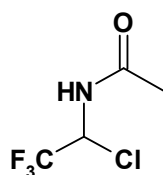
Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 4/6).

Produit : Cristaux blancs.

Rendement : 65%

N-(1-Chloro-2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamide

II-04

C₄H₅ClF₃NOM= 175,54 g.mol⁻¹

Référence : Fabien Gagosz, *Thèse de Doctorat 2002*, Ecole Polytechnique.

Réaction : A l'alcool **II-01** (2,00 g, 12,73 mmol) est ajouté à température ambiante du pentachlorure de phosphore (3,05 g, 14,64 mmol); le mélange est agité pendant 30 min puis portée à 70°C pendant 15 min. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié.

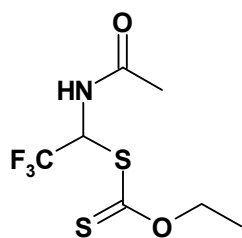
Purification : Cristallisation (éther de pétrole).

Produit : Cristaux blancs.

Rendement : 59%

Dithiocarbonic acid *S*-(1-acetylamino-2,2,2-trifluoro-ethyl) ester *O*-ethyl ester

II-07



$C_7H_{10}F_3NO_2S_2$

$M = 261,29 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence :

Fabien Gagosz, *Thèse de Doctorat 2002*, Ecole Polytechnique.

Réaction :

A une solution du composé chloré **II-04** (208 mg, 1,18 mmol) dans l'acétone (5 mL) est ajouté du sel d'éthylxanthogénate de potassium (208 mg, 1,29 mmol). Après 15 min à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther, filtré et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit :

Cristaux blancs.

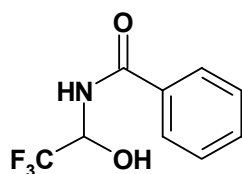
Rendement :

100%

2.1.1.2. Synthèse du xanthate 2-trifluorométhyléthylbenzamide

***N*-(2,2,2-Trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-benzamide**

II-03



$C_9H_8F_3NO_2$

$M = 219,16 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence :

Tanaka, K.; Ishiguro, Y.; Mitsunashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 661.

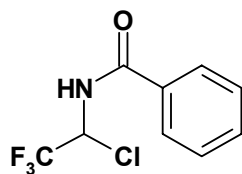
Weygand, F.; Steglich, W.; Lengyel, I.; Fraunberger, A.; Maierhofer, A.; *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1944.

Réaction :

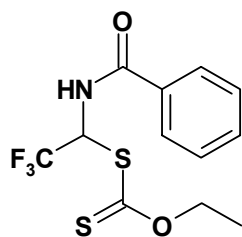
Les conditions de réaction sont identiques à la synthèse du *N*-(2,2,2-Trifluoro-1-hydroxy-éthyl)-acétamide, en utilisant le benzamide à la place de l'acétamide.

Rendement :

66%

N-(1-Chloro-2,2,2-trifluoro-ethyl)-benzamide**II-06** $C_9H_7ClF_3NO$ $M = 237,61 \text{ g.mol}^{-1}$

- Référence : Tanaka, K.; Ishiguro, Y.; Mitsunashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 661.
Weygand, F.; Steglich, W.; Lengyel, I.; Fraunberger, A.; Maierhofer, A.; *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1944.
- Réaction : Les conditions de réaction sont identiques à la synthèse du N-(1-Chloro-2,2,2-trifluoro-éthyl)-acétamide.
- Rendement : 54%

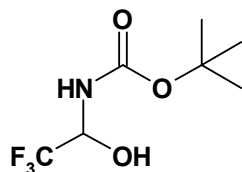
Dithiocarbonic acid S-(1-benzoylamino-2,2,2-trifluoro-ethyl) ester O-ethyl ester**II-09** $C_{12}H_{12}F_3NO_2S_2$ $M = 323,36 \text{ g.mol}^{-1}$

- Réaction : Les conditions de synthèse sont identiques à la synthèse du dithiocarbonic acid S-(1-acétylamino-2,2,2-trifluoro-éthyl) ester O-éthyl ester.
- Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).
- Produit : Cristaux blancs.
- Rendement : 100%
- RMN¹H** (δ , ppm) 1,64 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 4,65-4,74 (m, 2H, CH_3CH_2); 5,25 (d, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 1H, NH); 5,75-5,84 (m, 1H, CF_3CH); 7,31 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, H_{Ar}); 7,46 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}).
- RMN¹³C** (δ , ppm) 13,6 (CH_3CH_2); 60,4 (q, $J = 33,1 \text{ Hz}$, CF_3CH); 71,3 (CH_2CH_3); 122,3 (q, $J = 280,3 \text{ Hz}$, CF_3); 123,5 ($2CH_{Ar}$); 124,3 (CH_{Ar}); 125,2 ($2CH_{Ar}$); 141,1 (C_{qAr}); 153,4 ($C=O$); 207,2 ($C=S$).
- IR** (ν , cm^{-1}) 3443 (NH); 2980; 2059; 1735 ($C=O$); 1486; 1365; 1330; 1230 ($C-O-C$); 1193; 1125 (CF_3); 1045 ($C=S$).
- Pf** 110 °C (acétate d'éthyle - heptane)
- Masse** (IC, NH_3) 324 (MH^+), 340 (MNH_4^+).

2.1.1.3. Synthèse du xanthate 2-trifluorométhyléthyl-*tert*-butylcarbamate

***N*-(2,2,2-Trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-*tert*-Butylcarbamate**

II-02



$C_7H_{12}F_3NO_3$

$M = 215,17 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence :

Ingrassia, L.; Mulliez, M. *Synthesis* **1999**, 10, 1731.

Réaction :

Une solution de 2,2,2-trifluoro-1-méthoxy-éthanol (1,63 g, 12,5 mmol) et de *tert*-butylcarbamate (1,46 g, 12,5 mmol) dans le 1,4-dioxane (20 mL) est portée au reflux pendant une heure. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 4/6).

Produit :

Cristaux blancs.

Rendement :

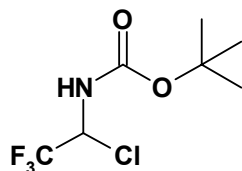
63%

Pf

118 °C (acétate d'éthyle - heptane)

(1-Chloro-2,2,2-trifluoro-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

II-05



$C_7H_{11}ClF_3NO_2$

$M = 233,04 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence :

Tanaka, K.; Ishiguro, Y.; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 661-663.

Weygand, F.; Steglich, W.; Lengyel, I.; Fraunberger, A.; Maierhofer, A.; *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1944.

Réaction :

A l'alcool **II-02** (250 mg, 1,16 mmol) est ajouté à température ambiante du pentachlorure de phosphore (242 mg, 1,16 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min puis est portée à 70°C pendant 15 min. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié.

Purification :

Cristallisation.

Produit :

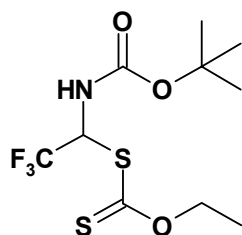
Cristaux jaunes.

Rendement :

68%

Pf

124 °C (acétate d'éthyle - heptane)

Dithiocarbonic acid (1-*tert*-butoxycarbonylamino-2,2,2-trifluoro-ethyl) ester ethyl ester**II-08** $C_{10}H_{16}F_3NO_3S_2$ $M = 319,05 \text{ g.mol}^{-1}$

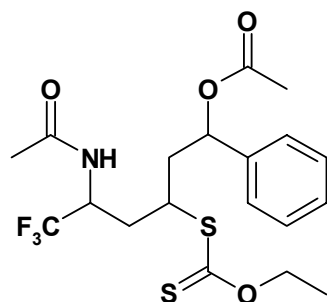
<u>Référence</u> :	Ingrassia, L.; Mulliez, M. <i>Synthesis</i> 1999 , 10, 1731.
<u>Réaction</u> :	A une solution du composé chloré II-05 (165 mg, 0,71 mmol) dans l'acétone (8 mL) est ajouté le sel d'éthylxanthogénate de potassium (230 mg, 1,42 mmol). Après 30 min à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther, filtré et concentré à nouveau sous pression réduite.
<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,2/9,8).
<u>Produit</u> :	Cristaux blancs.
<u>Rendement</u> :	100%
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,47 (s, 9H, 3xCH ₃); 1,64 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 4,65-4,74 (m, 2H, CH ₃ CH ₂); 5,30 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, NH); 6,25-6,32 (m, 1H, CF ₃ CH).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,6 (CH ₃ CH ₂); 28,1 (3xCH ₃); 60,1 (q, $J = 33,5$ Hz, CF ₃ CH); 71,1 (CH ₂ CH ₃); 81,8 (C(CH ₃) ₃); 123,4 (q, $J = 280,9$ Hz, CF ₃); 153,4 (C=O); 207,2 (C=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3441 (NH); 2983; 2358; 1737 (C=O); 1489; 1368; 1335; 1236 (C-O-C); 1193; 1153; 1123 (CF ₃); 1048 (C=S).
Pf	130 °C (acétate d'éthyle - heptane)
Masse (IC, NH ₃)	320 (MH ⁺), 337 (MNH ₄ ⁺).
Microanalyse	Elément: Carbone Hydrogène
	Calculé (%) 37,61 5,05
	Trouvé (%) 37,42 5,23

2.1.2. Additions radicalaires**Mode opératoire général :**

Une solution de xanthate (n mmol) et d'oléfine ($2n$ mmol) dans le 1,2-dichloroéthane ($2n$ mL) est portée au reflux sous argon pendant quelques minutes avant d'y ajouter du peroxyde de lauroyle (DLP) à raison de 2 à 5 mol% / n toutes les 90 min. Une fois le xanthate de départ entièrement consommé, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Acetic acid 5-acetylamino-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-6,6,6-trifluoro-1-phenyl-hexyl ester

II-48

 $C_{19}H_{24}F_3NO_2S_2$ $M = 451,53 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,53 mmol) de xanthate **II-07** et 350 mg (1,84 mmol) d'acétate de 1-phényl-but-3-ényle dans le 1,2-dichloroéthane (3 mL). La réaction est terminée après addition de 25% de DLP (152 mg) et 1h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/1).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 91% (mélange de 4 diastéréoisomères dans un rapport 1/1/1/1)

Premier diastéréoisomère (première fraction)

RMN¹H (δ , ppm) 1,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 2,05 (s, 3H, $C=OCH_3$); 2,09 (s, 3H, $C=OCH_3$); 2,12-2,19 (m, 2H, CH_2); 2,28-2,35 (m, 2H, CH_2); 4,01-4,09 (m, 1H, $CHOAc$); 4,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 4,71-4,79 (m, 1H, CHS); 5,62 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, NH); 5,83 (dd, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 3,4$ Hz, 1H, CF_3CH); 7,29-7,43 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 (CH_3CH_2); 21,2 (CH_2); 23,1 (CH_2); 44,6 (CHS); 48,2 (q, $J = 38$ Hz, CF_3CH); 70,6 ($CHOAc$); 73,9 (CH_2CH_3); 128,5 (CH_{Ar}); 128,7 (2x CH_{Ar}); 128,8 (2x CH_{Ar}); 128,6 (q, $J = 281$ Hz, CF_3); 139,8 (C_{qAr}); 169,9 ($NC=O$); 170,3 ($OC=O$); 212,9 ($C=S$).

IR (ν , cm^{-1}) 3690 (NH); 3397; 2985; 1721 ($C=O$); 1693 ($C=O$); 1601; 1518; 1443; 1372; 1246 ($C-O-C$); 1052 ($C=S$).

Masse (IC, NH_3) 452 (MH^+); 469 (MNH_4^+).

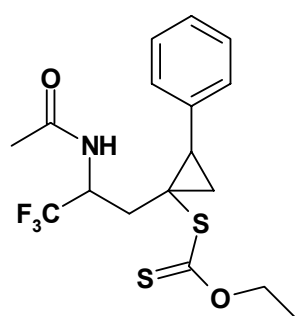
Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	50,54	5,36
	Trouvé (%)	50,65	5,51

3 autres diastéréoisomères (deuxième fraction)

RMN¹H (δ , ppm) 1,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 2,04 (s, 3H, $C=OCH_3$); 2,08 (s, 3H, $C=OCH_3$); 2,22-2,41 (m, 2H, CH_2); 2,41-2,55 (m, 2H, CH_2); 3,79-3,83 (m, 1H, $CHOAc$); 4,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 4,71-4,83 (m, 1H, CHS); 6,00 (dd, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 3,4$ Hz, 1H, CF_3CH); 6,12 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, NH); 7,27-7,41 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,8 (CH ₃ CH ₂); 21,0 (CH ₂); 23,3 (CH ₂); 44,7 (0,33xCHS); 44,9 (0,33xCHS); 45,1 (0,33xCHS); 48,4 (q, $J = 38$ Hz, CF ₃ CH); 70,4 (CHOAc); 73,7 (CH ₂ CH ₃); 128,7 (CH _{Ar}); 128,9 (2xCH _{Ar}); 129,2 (2xCH _{Ar}); 129,0 (q, $J = 281$ Hz, CF ₃); 139,5 (C _{qAr}); 169,7 (NC=O); 170,1 (OC=O); 211,0 (0,33xC=S); 211,2 (0,33xC=S); 211,3 (0,33xC=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3690 (NH); 2985; 1735 (C=O); 1694 (C=O); 1264; 1239; 1052.
Masse (IC, NH ₃)	452 (MH ⁺); 469 (MNH ₄ ⁺).

Dithiocarbonic acid [1-(2-acetylamino-3,3,3-trifluoro-propyl)-2-phenyl-cyclopropyl] ester ethyl ester	II-46
--	--------------

C₁₇H₂₀F₃NO₅S₂M= 391,48 g.mol⁻¹

<u>Réaction</u> :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 131 mg (0,50 mmol) de xanthate II-07 et 130 mg (1,00 mmol) de 1-méthylène-2-phénylcyclopropane dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (20 mg) et 3h de reflux.
<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (éther - éther de pétrole 3/7).
<u>Produit</u> :	Premier diastéréoisomère : R _f (éther - éther de pétrole 3/7) = 0,20, huile jaune pâle qui cristallise lentement. Second diastéréoisomère : R _f (éther - éther de pétrole 3/7) = 0,16, huile jaune pâle.
<u>Rendement</u> :	68% (2 diastéréoisomères dans un rapport 3/1)

Premier diastéréoisomère (majoritaire)

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,46 (t, $J = 5,0$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,86 (s, 3H, COCH ₃); 2,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH ₂ CHC _{Ar}); 1,86-2,16 (m, 2H, CH ₂ CHCF ₃); 2,71 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H, CHC _{Ar}); 4,59-4,64 (m, 2H, CH ₃ CH ₂); 4,64-4,68 (m, 1H, CHCF ₃); 5,06 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H, NH); 7,20-7,50 (m, 5H, H _{Ar}).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,6 (CH ₃ CH ₂); 16,6 (CH ₂ CHCF ₃); 21,9 (CH ₃ CO); 28,8 (CH ₂ CHC _{Ar}); 31,1 (CHC _{Ar}); 32,8 (C _{qciclo.}); 49,9 (q, $J = 29$ Hz, CF ₃ CH); 70,1 (OCH ₂ CH ₃); 124,2 (CF ₃); 129,6 (2xCH _{Ar}); 130,0 (2xCH _{Ar}); 130,8 (CH _{Ar}); 138,4 (C _{qAr}); 170,9 (NC=O); 212,7 (C=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3432 (NH); 2927; 1702 (C=O); 1498; 1225; 1224 (C=S); 1221 (C-O-C); 1124 (CF ₃); 1051 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 392 (MH⁺); 409 (MNH₄⁺).

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	52,16	5,15
	Trouvé (%)	52,25	5,08

Pf 137 °C (acétate d'éthyle - heptane).

Second diastéréoisomère (minoritaire)

RMN¹H (δ, ppm) 1,36 (t, *J* = 5,0 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,96 (s, 3H, COCH₃); 2,45 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H, CH₂CHC_{Ar.}); 1,96-2,43 (m, 2H, CH₂CHCF₃); 2,83 (dd, *J*₁ = 5,7 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H, CHC_{Ar.}); 4,64-4,69 (m, 2H, CH₃CH₂); 4,89-4,98 (m, 1H, CHCF₃); 6,25 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, NH); 7,10-7,50 (m, 5H, H_{Ar.}).

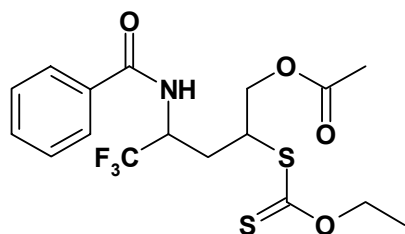
RMN¹³C (δ, ppm) 13,9 (CH₃CH₂); 16,7 (CH₂CHCF₃); 21,9 (CH₃CO); 28,6 (CH₂CHC_{Ar.}); 31,1 (CHC_{Ar.}); 32,5 (C_qciclo.); 49,6 (q, *J* = 29 Hz, CF₃CH); 70,2 (OCH₂CH₃); 124,1 (CF₃); 129,5 (2xCH_{Ar.}); 129,9 (2xCH_{Ar.}); 130,3 (CH_{Ar.}); 138,3 (C_qAr.); 170,5 (NC=O); 212,8 (C=S).

IR (ν, cm⁻¹) 3432 (NH); 2927; 1702 (C=O); 1498; 1225; 1224 (C-O-C); 1221; 1124 (CF₃); 1051 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 392 (MH⁺); 409 (MNH₄⁺).

Acetic acid 4-benzoylamino-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5,5,5-trifluorobutyl ester

II-35



C₁₇H₂₀F₃NO₄S₂

M = 423,08 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 500 mg de xanthate **II-09** et 333 μL (3 mmol) d'acétate d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (3mL). La réaction est terminée après addition de 10 % de DLP (62 mg) et 1h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (éther - éther de pétrole 3/7).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 84% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1).

RMN¹H (δ , ppm) 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 1,89-2,15 (m, 1H, CF₃CHNCH₂); 1,99 (s, 1,5H, COCH₃); 2,06 (s, 1,5H, COCH₃); 2,20-2,27 (m, 1H, CF₃CHNCH₂); 3,92-3,98 (m, 0,5H, CHS); 4,09-4,15 (m, 0,5H, CHS); 4,24-4,41 (m, 2H, CH₂OCOCH₃); 4,52 (q, $J = 6,1$ Hz, 1H, CH₃CH₂); 4,54 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H, CH₃CH₂); 4,98-5,12 (m, 1H, CF₃CH); 6,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,5H, NH); 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,5H, NH); 7,31-7,92 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 (CH₃CH₂); 22,9 (CH₃CO); 29,0 (0,5xCF₃CHCH₂); 30,1 (0,5xCF₃CHCH₂); 45,6 (0,5xCHS); 46,0 (0,5xCHS); 48,3 (q, $J = 30$ Hz, 0,5xCF₃CH); 48,4 (q, $J = 30$ Hz, 0,5xCF₃CH); 63,9 (0,5xCH₂OCOCH₃); 65,9 (0,5xCH₂OCOCH₃); 70,7 (0,5xCH₂CH₃); 70,8 (0,5xCH₂CH₃); 124,5 (q, $J = 281$ Hz, 0,5xCF₃); 124,9 (q, $J = 281$ Hz, 0,5xCF₃); 132,5 (2,5xCH_{Ar}); 133,7 (2,5xCH_{Ar}); 145,4 (0,5xC_{qAr}); 146,3 (0,5xC_{qAr}); 170,4 (0,5xOC=O); 170,6 (0,5xOC=O); 170,7 (0,5xC=O); 170,8 (0,5xC=O); 212,3 (0,5xC=S); 212,9 (0,5xC=S).

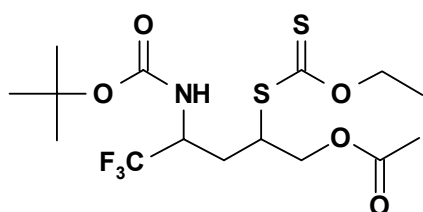
IR (ν , cm⁻¹) 3442 (NH); 2984; 1752 (OC=O); 1703 (NC=O); 1506; 1442; 1381; 1367; 1340; 1224 (C-O-C); 1186; 1137; 1112 (CF₃); 1052 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 424 (MH⁺); 441 (MNH₄⁺).

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	48,22	4,76
	Trouvé (%)	48,08	4,83

Acetic acid 4-tertbutyloxycarbamate-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5,5,5-trifluoro-pentyl ester

II-34



C₁₅H₂₄F₃NO₅S₂

M = 419, 49 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 50 mg (0,2 mmol) de xanthate **II-08** et 32 mg (0,4 mmol) d'acétate d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (1 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (12 mg) et 4h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 76% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

Premier diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,0 (s, 9H, 3xCH₃); 2,12 (s, 3H, COCH₃); 2,18-2,25 (m, 2H, CF₃CHNCH₂); 3,97-4,05 (m, 1H, CHS); 4,30 (dd, $J_1 = 2,9$ Hz, $J_2 = 12,2$ Hz, 1H, CH₂OCOCH₃); 4,49 (dd,

$J_1 = 2,9 \text{ Hz}$, $J_2 = 12,2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 4,61 (q, $J = 5,9 \text{ Hz}$, 1H, CF_3CH); 4,65 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, CH_3CH_2); 4,92 (d, $J = 11,7 \text{ Hz}$, 1H, NH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 (CH_3CH_2); 18,3 (3x CH_3); 28,6 (CH_3CO); 30,1 ($\text{CF}_3\text{CHNCH}_2$); 46,0 (CHS); 48,5 (q, $J = 30 \text{ Hz}$, CF_3CH); 65,9 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 70,8 (CH_2CH_3); 82,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 125,0 (q, $J = 281 \text{ Hz}$, CF_3); 158,6 ($\text{C}=\text{O}$); 170,9 ($\text{C}=\text{O}$); 212,7 ($\text{C}=\text{S}$).

IR (ν , cm^{-1}) 3442 (NH); 2983; 1753 ($\text{C}=\text{O}$); 1422; 1263; 894; 869.
(CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 420 (MH^+); 437 (MNH_4^+).

Deuxième diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) 1,38 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 2,05 (s, 9H, 3x CH_3); 2,14 (s, 3H, COCH_3); 2,19-2,22 (m, 2H, $\text{CF}_3\text{CHNCH}_2$); 4,05-4,12 (m, 1H, CHS); 4,32 (dd, $J_1 = 2,9 \text{ Hz}$, $J_2 = 12,2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 4,42 (dd, $J_1 = 2,9 \text{ Hz}$, $J_2 = 12,2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 4,56 (q, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 1H, CF_3CH); 4,62 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, CH_3CH_2); 4,75 (d, $J = 12,4 \text{ Hz}$, 1H, NH).

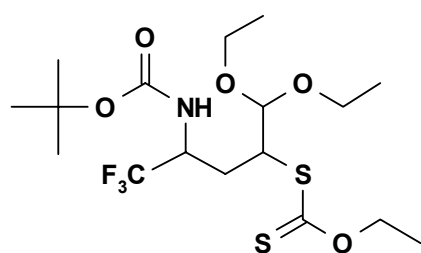
RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 (CH_3CH_2); 18,5 (3x CH_3); 28,4 (CH_3CO); 29,0 ($\text{CF}_3\text{CHNCH}_2$); 45,6 (CHS); 48,5 (q, $J = 30 \text{ Hz}$, CF_3CH); 64,0 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 70,7 (CH_2CH_3); 82,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 124,7 (q, $J = 281 \text{ Hz}$, CF_3); 158,5 ($\text{C}=\text{O}$); 170,7 ($\text{C}=\text{O}$); 212,4 ($\text{C}=\text{S}$).

IR (ν , cm^{-1}) 3442 (NH); 2983; 1732 ($\text{C}=\text{O}$); 1422; 1263; 894; 869.
(CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 420 (MH^+); 437 (MNH_4^+).

Dithiocarbonic acid *S*-(3-tertbutyloxycarbamate-1-diethoxymethyl-4,4,4-trifluoro-butyl) ester *O*-ethyl ester

II-45



$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}_2$

$M = 448,57 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 50 mg (0,2 mmol) de xanthate **II-08** et 48 μL (0,4 mmol) de 3,3-diéthoxy-propène dans le 1,2-dichloroéthane (1 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (12 mg) et 4h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile épaisse jaune pâle.

Rendement : 94% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 1,23 (t, J = 6,1 Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 1,25 (t, J = 6,1 Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 1,26 (t, J = 6,1 Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 1,28 (t, J = 6,1 Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 1,45 (t, J = 6,1 Hz, 3H, (C=S)CH₂CH₃); 1,52 (s, 4,5H, C(CH₃)₃); 1,56 (s, 4,5H, C(CH₃)₃); 1,75 (dd, J_1 = 4,0 Hz, J_2 = 14,2 Hz, 0,5H, CF₃CHNCH₂); 1,85 (dd, J_1 = 4,0 Hz, J_2 = 14,2 Hz, 0,5H, CF₃CHNCH₂); 2,15 (dd, J_1 = 4,0 Hz, J_2 = 14,2 Hz, 0,5H, CF₃CHNCH₂); 2,55 (dd, J_1 = 4,0 Hz, J_2 = 14,2 Hz, 0,5H, CF₃CHNCH₂); 3,53 (q, J = 6,0 Hz, 1H, CH₃CH₂O); 3,55 (q, J = 6,0 Hz, 1H, CH₃CH₂O); 3,63 (q, J = 6,0 Hz, 1H, CH₃CH₂O); 3,78 (q, J = 6,0 Hz, 1H, CH₃CH₂O); 3,85-4,02 (m, 1H, CHS); 4,06-4,12 (m, 1H, CH(OEt)₂); 4,48-4,51 (m, 1H, CF₃CH); 4,63 (q, J = 6,1 Hz, 1H, CH₃CH₂); 4,73 (q, J = 6,1 Hz, 1H, CH₃CH₂); 4,81 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H, NH); 4,83 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H, NH).

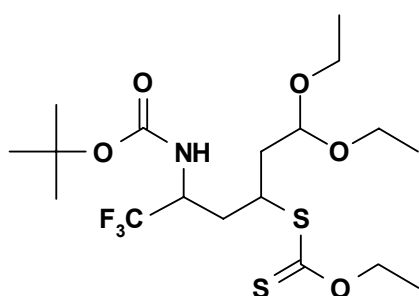
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 13,8 (CH₃CH₂); 15,2 (CH₃CH₂); 15,2 (0,5xCH₃CH₂); 15,3 (0,5xCH₃CH₂); 19,5 (3xCH₃); 25,8 (0,5xCH₂CHS); 28,5 (0,5xCH₂CHS); 48,4 (q, J = 30 Hz, 0,5xCF₃CH); 49,0 (q, J = 30 Hz, 0,5xCF₃CH); 49,9 (0,5xCHS); 50,4 (0,5xCHS); 64,0 (0,5xCH₂CH₃); 64,3 (0,5xCH₂CH₃); 64,7 (0,5xCH₂CH₃); 65,5 (0,5xCH₂CH₃); 70,5 (0,5xCH₂CH₃); 70,6 (0,5xCH₂CH₃); 84,2 (0,5xC(CH₃)₃); 84,4 (0,5xC(CH₃)₃); 102,7 (0,5xCH(OEt)₂); 103,9 (0,5xCH(OEt)₂); 124,9 (q, J = 281 Hz, 0,5xCF₃); 125,1 (q, J = 281 Hz, 0,5xCF₃); 158,1 (0,5xC=O); 158,3 (0,5xC=O); 213,9 (0,5xC=S); 214,7 (0,5xC=S).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) 3443 (NH); 2976; 2905; 2805; 1734 (C=O); 1720 (C=O); 1594; 1246; 1213 (C-O-C); 1180; 1168 (CF₃); 1070 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 402 (MH⁺-EtOH).

Dithiocarbonic acid *S*-(3-tertbutyloxycarbamate-1-diethoxymethyl-4,4,4-trifluoro-pentyl) ester *O*-ethyl ester

II-30



C₁₈H₃₂F₃NO₅S₂

M = 463,58 g.mol⁻¹

Référence : Cloux, R.; Schlosser, M. *Helvetica Chimica Acta* **1984**, 67, 1470.

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,6 mmol) de xanthate **II-08** et 181 mg (1,25 mmol) de 4,4-diéthoxy-butène dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (36 mg) et 4h30 de reflux.

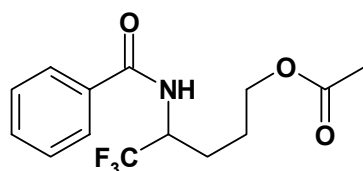
Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit :	Huile épaisse jaune pâle.
Rendement :	72% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	0,92 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 13,3$ Hz, 1H, SCH-CH ₂ -CH); 0,95 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 13,3$ Hz, 1H, SCH-CH ₂ -CH); 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,5H, CH ₂ CH ₃); 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,5H, CH ₂ CH ₃); 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,5H, CH ₂ CH ₃); 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,5H, CH ₂ CH ₃); 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, (C=S)CH ₂ CH ₃); 1,52 (s, 4,5H, C(CH ₃) ₃); 1,56 (s, 4,5H, C(CH ₃) ₃); 1,98-2,07 (m, 1H, CF ₃ CHNCH ₂); 2,08-2,15 (m, 1H, CF ₃ CHNCH ₂); 3,68-3,74 (m, 2H, CH ₃ CH ₂ O); 3,79-3,82 (m, 2H, CH ₃ CH ₂ O); 3,92-3,99 (m, 1H, CH(OEt) ₂); 4,02-4,13 (m, 1H, CHS); 4,43-4,51 (m, 1H, CF ₃ CH); 4,59-4,65 (m, 1H, CH ₃ CH ₂ O); 3,64-3,67 (m, 1H, CH ₃ CH ₂ O); 6,01 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H, NH); 6,13 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H, NH).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,7 (CH ₃ CH ₂); 13,8 (CH ₃ CH ₂); 15,1 (0,5xCH ₃ CH ₂); 15,3 (0,5xCH ₃ CH ₂); 19,8 (3xCH ₃); 21,1 (0,5xCH-CH ₂ -CH); 21,3 (0,5xCH-CH ₂ -CH); 28,5 (0,5xCH ₂ CHS); 28,7 (0,5xCH ₂ CHS); 49,2 (q, $J = 30$ Hz, 0,5xCF ₃ CH); 49,5 (q, $J = 30$ Hz, 0,5xCF ₃ CH); 51,8 (0,5xCHS); 52,1 (0,5xCHS); 64,04 (0,5xCH ₂ CH ₃); 64,2 (0,5xCH ₂ CH ₃); 65,2 (0,5xCH ₂ CH ₃); 65,5 (0,5xCH ₂ CH ₃); 70,4 (0,5xCH ₂ CH ₃); 70,6 (0,5xCH ₂ CH ₃); 82,3 (0,5xC(CH ₃) ₃); 82,4 (0,5xC(CH ₃) ₃); 100,9 (0,5xCH(OEt) ₂); 101,3 (0,5xCH(OEt) ₂); 122,8 (q, $J = 283$ Hz, 0,5xCF ₃); 123,0 (q, $J = 283$ Hz, 0,5xCF ₃); 158,0 (0,5xC=O); 158,4 (0,5xC=O); 214,0 (0,5xC=S); 214,2 (0,5xC=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3440 (NH); 2973; 2910; 2810; 1732 (C=O); 1730 (C=O); 1594; 1243; 1210 (C-O-C); 1176; 1164 (CF ₃); 1064 (C=S).
Masse (IC, NH ₃)	420 (MH ⁺ -EtOH).

2.1.3. Transformation des adduits

Acetic acid 4-benzoylamino-5,5,5-trifluoro-butyl ester

II-61

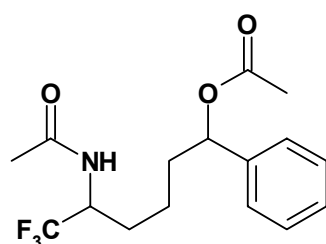
C₁₄H₁₆F₃NO₃M= 303,11 g.mol⁻¹

Référence Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.

Réaction : A une solution, préalablement dégazée au reflux sous argon, du xanthate adduit **II-35** (551 mg, 1,30 mmol) dans le propan-2-ol (8 mL), est additionné du DLP à raison de 10 % (52 mg, 0,13 mmol) toutes les heures. La réaction est arrêtée après 11h de reflux et addition de 120% de DLP (6,2 g, 15,5 mmol). Le milieu réactionnel est alors ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).
Produit :	Cristaux translucides.
Rendement :	62%
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,6 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,01 (s, 3H, COCH ₃); 2,23 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H, CF ₃ CHCH ₂); 4,05 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH ₂ OCOCH ₃); 4,85 (m, 1H, CF ₃ CH); 6,34 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, NH); 7,41-7,92 (m, 5H, H _{Ar}).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	22,8 (CH ₃ CO); 28,4 (q, $J = 30$ Hz, CF ₃ CH); 33,2 (CF ₃ CHNCH ₂); 31,8 (CF ₃ CHNCH ₂); 63,7 (CH ₂ OCOCH ₃); 124,7 (q, $J = 281$ Hz, CF ₃); 128,5 (2xCH _{Ar}); 128,9 (2xCH _{Ar}); 129,2 (CH _{Ar}); 132,4 (C _{qAr}); 179,6 (C=O); 180,0 (C=O).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3451 (NH); 2926; 2881; 1710 (C=O); 1688 (C=O); 1510; 1486; 1455; 1367; 1236; 1187; 1147; 1072.
Masse (IC, NH ₃)	304 (MH ⁺); 321 (MNH ₄ ⁺).
Pf	109 °C (éther)

Acetic acid 5-acetylamino-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-6,6,6-trifluoro-1-phenyl-hexyl ester	II-64
---	-------

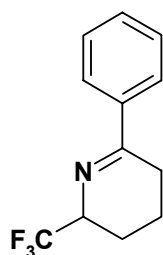
C₁₆H₂₀F₃NO₃M= 331,33 g.mol⁻¹

Réaction :	A une solution, préalablement dégazée au reflux sous argon, du xanthate adduit II-48 (200 mg, 0,44 mmol) dans le propan-2-ol (5 mL), est additionné du DLP à raison de 10 % (18 mg, 0,04 mmol) toutes les heures. La réaction est arrêtée après 11h de reflux et addition de 120% de DLP (1,9 g, 0,5 mmol). Le milieu réactionnel est alors ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite avant d'être purifié.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	95% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,45-1,55 (m, 2H, CH ₂); 1,78-1,93 (m, 2H, CH ₂); 1,85-1,93 (m, 2H, CH ₂); 2,02 (s, 3H, C=OCH ₃); 2,12 (s, 3H, C=OCH ₃); 4,51-4,62 (m, 1H, CH ₂ Ac); 5,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, NH); 5,98 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H, CF ₃ CH); 7,26-7,49 (m, 5H, H _{Ar}).

RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	20,9 (CH ₂); 22,8 (CH ₂); 35,3 (CH ₂); 49,8 (q, <i>J</i> = 38 Hz, CF ₃ CH); 75,3 (0,5xCHOAc); 75,5 (0,5xCHOAc); 123,7 (2xCH _{Ar}); 127,5 (q, <i>J</i> = 281 Hz, CF ₃); 128,1 (CH _{Ar}); 128,5 (2xCH _{Ar}); 140,2 (C _{qAr}); 170,3 (NC=O); 170,6 (OC=O).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	3692 (NH); 3390; 2983; 1723 (C=O); 1697 (C=O); 1443; 1375; 1249; 1057.
Masse (IC, NH ₃)	332 (MH ⁺); 348 (MNH ₄ ⁺).

6-Phenyl-2-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine

II-81



C₁₂H₁₂F₃N

M = 227,23 g.mol⁻¹

Réaction :

A une solution, préalablement dégazée au reflux sous argon, de l'adduit **II-64** (200 mg, 0,44 mmol) dans le méthanol (5 mL), est ajouté, à température ambiante, de l'hydroxyde de barium (277 mg, 0,88 mmol). La réaction est arrêtée après 1h à température ambiante et le mélange réactionnel est lavé à l'eau, repris dans l'acétate d'éthyle, séché, et concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite repris dans 5 mL d'acétone et 290 µL du réactif de Jones (2M) est additionné goutte à goutte à 0°C. Après retour à température ambiante et 30 minutes de réaction, de l'isopropanol est ajouté à la solution. Le mélange réactionnel est ensuite lavé à l'eau, repris à l'éther, séché et concentré sous pression réduite. Le brut de la réaction est ensuite repris dans l'éthanol (10 mL) et 1 mL d'acide chlorhydrique concentré est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel, sous argon ; le mélange est ensuite porté pendant 2 jours au reflux de l'éthanol. Enfin, le mélange est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit :

Huile jaune pâle.

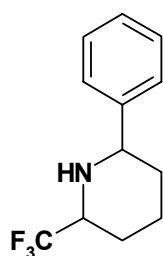
Rendement :

78%

RMN¹H (δ, ppm)
(CDCl₃, 400 MHz) 1,51-1,62 (m, 1H, 1 de PhCCH₂); 1,81-1,92 (m, 1H, 1 de PhCCH₂); 2,01-2,15 (m, 2H, CH₂); 2,51-2,72 (m, 1H, CF₃CHCH₂); 2,82-2,88 (m, 1H, CF₃CHCH₂); 4,05-4,15 (m, 1H, CF₃CH); 7,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,37-7,48 (m, 3H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ, ppm)
(CDCl₃, 100 MHz) 18,5 (CH₂); 20,6(CH₂); 30,1 (CH₂); 61,0 (q, *J* = 37,8 Hz, CF₃CH); 126,8 (q, *J* = 281 Hz, CF₃); 127,0 (2xCH_{Ar}); 128,9 (2xCH_{Ar}); 131,8 (CH_{Ar}); 139,2 (C_{qAr}); 169,3 (C=N).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4)	2959; 2873; 2247; 1641; 1448; 1383; 1354; 1331; 1275; 1261; 1207; 1174; 1151; 1125.
Masse (IC, NH_3)	228 (MH^+); 245 (MNH_4^+).

2-Phenyl-6-trifluoromethyl-piperidine**II-82** $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$ $M = 229,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Réaction : A une solution, préalablement dégazée au reflux sous argon, de l'adduit **II-81** (200 mg, 0,88 mmol) dans le méthanol (5 mL), est ajouté, à 0°C , du borohydrure de sodium (40 mg, 1,05 mmol). Après retour à température ambiante et 1h de réaction, le mélange réactionnel est concentrée sous pression réduite, lavé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, repris dans l'éther, séché et concentré à nouveau sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 95% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 1,45-1,56 (m, 3H, CHPh + PhCCH_2); 1,88-2,08 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 3,31-3,37 (m, 0,5H, CF_3CH); 3,38-3,41 (m, 0,5H, CF_3CH); 3,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,5H, NH); 3,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 0,5H, NH); 7,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,34 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H, H_{Ar}).

RMN^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 23,0 (CH_2); 24,2 (0,5 $\times\text{CH}$); 24,4 (0,5 $\times\text{CH}$); 34,6 (CH_2); 58,8 (q, $J = 28,1$ Hz, 0,5 $\times\text{CF}_3\text{CH}$); 59,0 (q, $J = 28,1$ Hz, 0,5 $\times\text{CF}_3\text{CH}$); 61,6 (CF_3CHCH_2); 124,5 (q, $J = 280$ Hz, 0,5 $\times\text{CF}_3$); 124,9 (q, $J = 280$ Hz, 0,5 $\times\text{CF}_3$); 127,3 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 127,8 (CH_{Ar}); 128,9 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 144,7 (C_{qAr}); 169,3 ($\text{C}=\text{N}$).

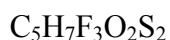
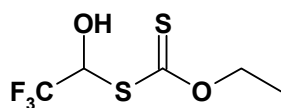
IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) 3048; 2983; 2944; 2305; 1444; 1394; 1263; 1178; 1155; 1122.

Masse (IC, NH_3) 230 (MH^+); 247 (MNH_4^+).

2.2. 2-trifluorométhyléthanol**2.2.1. Synthèse du xanthate 2-trifluorométhyléthanol****2.2.1.1. Synthèse du xanthate 2-trifluorométhyléthanol**

Dithiocarbonic acid S-(1-hydroxy-2,2,2-trifluoro-ethyl) ester O-ethyl ester

II-10



M = 220,23 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution de 2,2,2-trifluoro-1-méthoxy-éthanol (300 mg, 2,31 mmol) dans l'acétone (5 mL) est ajouté le sel d'éthylxanthogénate de potassium (737 mg, 4,62 mmol). Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et de l'acide sulfurique (123,6 µL, 2,31 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après une heure à 0°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'éther, filtré et concentré à nouveau sous pression réduite.

Produit : Huile jaune.

Rendement : 69%

RMN¹H (δ, ppm) 1,54 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,71 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₃CH₂); 6,02 (q, *J* = 5,7 Hz, 1H, CF₃CH).

RMN¹³C (δ, ppm) 13,7 (CH₃CH₂); 57,8 (q, *J* = 30 Hz, CF₃CH); 71,4 (CH₂CH₃); 124,4 (q, *J* = 280 Hz, CF₃); 207,1 (C=S).

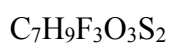
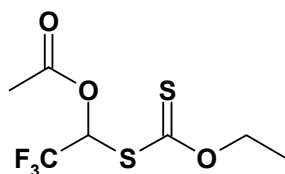
IR (ν, cm⁻¹) 2961; 1453; 1314; 1231 (C-O-C); 1130 (CF₃); 1052; 1023 (C=S). (CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 221 (MH⁺), 238 (MNH₄⁺).

2.2.1.2. Synthèse du xanthate 2-trifluorométhyléthanol protégé par OAc

Dithiocarbonic acid S-(1-acetyl-2,2,2-trifluoro-ethyl) ester O-ethyl ester

II-11



M = 262,27 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution de 2,2,2-trifluoro-1-méthoxy-éthanol (3 g, 23,1 mmol) dans l'acétone (15 mL) est ajouté le sel d'éthylxanthogénate de potassium (4,61 g, 28,8 mmol). Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et de l'acide sulfurique (1,24 mL, 23,1 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après une heure à 0°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther, filtré et concentré à nouveau sous pression réduite.

Le résidu est repris dans l'acétone (5mL), refroidi à 0°C. Sont additionnés goutte à goutte de l'acide sulfurique (1,24 mL, 23,1 mmol), puis de l'anhydride acétique (21,7 mL, 231 mmol).

Après une heure à 0°C, le mélange réactionnel est concentré sous

pression réduite, repris dans l'éther, lavé à l'eau puis séché et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9)

Produit : Huile jaune.

Rendement : 64%

RMN¹H (δ , ppm) 1,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,21 (s, 3H, COCH₃); 4,71 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 7,32 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, CF₃CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 12,5 (CH₃CH₂); 21,0 (COCH₃); 57,6 (q, $J = 38$ Hz, CF₃CH); 70,4 (CH₂CH₃); 123,0 (q, $J = 280$ Hz, CF₃); 179,5 (C=O); 206,9 (C=S).

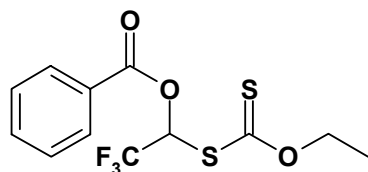
IR (ν , cm⁻¹) 2986; 2939; 1778 (C=O); 1442; 1370; 1344; 1194 (C-O-C); 1131 (CF₃); 1032 (C=S); 868; 823.

Masse (IC, NH₃) 262 (MH⁺), 279 (MNH₄⁺).

2.2.1.3. Synthèse du xanthate 2-trifluorométhyléthanol protégé par OC(=O)Ph

Benzoic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2,2,2-trifluoro-ethyl ester

II-12



C₁₂H₁₁F₃O₃S₂

M = 324,34 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution de 2,2,2-trifluoro-1-méthoxy-éthanol (3 g, 23,1 mmol) dans l'acétone (15 mL) est ajouté le sel d'éthylxanthogénate de potassium (4,61 g, 46,2 mmol). Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et de l'acide sulfurique (1,24 mL, 23,1 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après une heure à 0°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther, lavé à l'eau, puis séché sur MgSO₄ et concentré à nouveau sous pression réduite.

Ce résidu est alors repris dans le dichlorométhane (5 mL) et refroidi à 0°C. Sont additionnés de l'anhydride benzoïque (6,27 g, 27,7 mmol), et du DMAP (845mg, 6,93 mmol). Après 15 minutes à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, séché sur MgSO₄ et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole).

Produit : Huile jaune claire.

Rendement : 60%

RMN¹H (δ , ppm) 1,49 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,72 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 7,51 (q, $J = 4,0$ Hz, 1H, CF₃CH); 7,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H_{Ar}, H_{Ar}); 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H_{Ar}, H_{Ar}); 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H_{Ar}, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 (CH_3CH_2); 70,9 (CH_2CH_3); 77,4 (q, $J = 39$ Hz, CF_3CH); 124,7 (q, $J = 279$ Hz, CF_3); 126,8 (C_{qAr}); 129,1 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 130,3 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 134,3 (CH_{Ar}); 163,6 (C=O); 205,7 (C=S).

IR (ν , cm^{-1}) 2984; 2929; 1739 (C=O); 1601; 1452; 1290; 1262 (C-O-C); 1193; 1169 (CF_3); 1113; 1078; 1062; 1025 (C=S); 988.

Masse (IC, NH_3) 325 (MH^+), 342 (MNH_4^+).

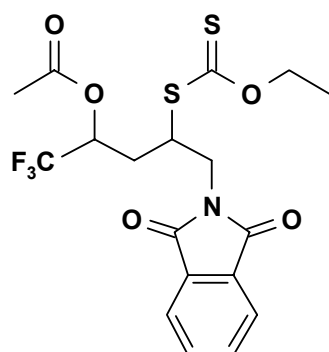
2.2.2. Additions radicalaires

Mode opératoire général :

Une solution de xanthate (n mmol) et d'oléfine ($2n$ mmol) dans le 1,2-dichloroéthane ($2n$ mL) est portée au reflux sous argon pendant quelques minutes avant d'y ajouter du peroxyde de lauroyle (DLP) à raison de 2 à 5 mol% / n toutes les 90 min. Une fois le xanthate de départ entièrement consommé, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Dithiocarbonic acid *S*-[3-acetyl-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-butyl] ester *O*-ethyl ester

II-23



$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}_2$

$M = 449,47 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 337 mg (1,29 mmol) de xanthate **II-11** et 481 mg (2,57 mmol) de phthalimide d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (3 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (26 mg) et 4h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9 puis 2/8).

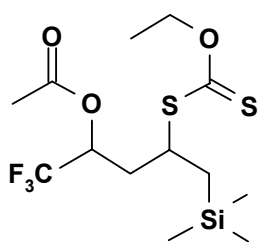
Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 78% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) 1,22 (m 2H, CF_3CHCH_2); 1,38-1,42 (m, 3H, CH_2CH_3); 2,18 (s, 1,5H, COCH_3); 2,22 (s, 1,5H, COCH_3); 3,98-4,02 (m, 2H, CH_2N); 4,21-4,24 (m, 0,5H, CHS); 4,52 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, CH_3CH_2); 4,54 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, CH_3CH_2); 4,54-4,57 (m, 0,5H, CHS); 5,63-5,66 (m, 1H, CF_3CH); 7,70-7,73 (m, 2H, H_{Ar} , ($\text{C}_{\text{q}}\text{CH=CH}$)); 7,79-7,84 (m, 2H, H_{Ar} , ($\text{C}_{\text{q}}\text{CH=CH}$)).

RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	12,2 (0,5xCH ₃ CH ₂); 12,3 (0,5xCH ₃ CH ₂); 20,0 (0,5xCH ₃ CO); 21,2 (0,5xCH ₃ CO); 30,2 (0,5xCF ₃ CHCH ₂); 30,4 (0,5xCF ₃ CHCH ₂); 39,8 (0,5xCH ₂ N); 40,2 (0,5xCH ₂ N); 43,8 (0,5xCHS); 44,1 (0,5xCHS); 63,5 (q, J = 35 Hz, 0,5xCF ₃ CH); 63,7 (q, J = 35 Hz, 0,5xCF ₃ CH); 69,9 (0,5xCH ₂ CH ₃); 69,9 (0,5xCH ₂ CH ₃); 121,6 (CH _{Ar}); 121,6 (CH _{Ar}); 124,6 (q, J = 272 Hz, 0,5xCF ₃); 124,9 (q, J = 280 Hz, 0,5xCF ₃); 130,8 (C _{qAr}); 132,2 (C _{qAr}); 165,3 (2xCH _{Ar}); 167,0 (C=O); 167,0 (C=O); 168,0 (0,5xC=O); 168,0 (0,5xC=O); 212,0 (0,5xC=S); 212,5 (0,5xC=S).		
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2982; 2928; 1766 (C=O); 1723 (C=O); 1615; 1468; 1430; 1392; 1371; 1283 (C-O-C); 1213; 1146; 1112 (CF ₃); 1049 (C=S).		
Masse (IC, NH ₃)	450 (MH ⁺); 467 (MNH ₄ ⁺).		
Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	48,10	4,04
	Trouvé (%)	48,06	4,09

Dithiocarbonic acid *S*-(3-acetyl-4,4,4-trifluoro-1-trimethylsilanylmethyl-butyl) ester *O*-ethyl ester **II-20**

C₁₃H₂₃F₃O₃S₂SiM = 376,54 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 300 mg (1,14 mmol) de xanthate **II-11** et 392 mg (3,43 mmol) d'allyltriméthylsilane dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 5% de DLP (22 mg) et 1h45 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9 puis 2/8).

Produit : Cristaux blancs.

Rendement : 80% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 2/3)

RMN¹H (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz) 0,08 (s, 3,6H, Si(CH₃)₃); 0,09 (s, 5,4H, Si(CH₃)₃); 0,83-1,15 (m, 2H, CH₂Si(CH₃)₃); 1,42 (t, J = 6,4 Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,03-2,26 (m, 2H, CF₃CH(OAc)CH₂); 2,15 (s, 1,2H, COCH₃); 2,17 (s, 1,8H, COCH₃); 3,72 (m, 0,4H, CHS); 3,95 (m, 0,6H, CHS); 4,65 (q, J = 6,4 Hz, 2H, CH₃CH₂); 5,39-5,45 (m, 0,4H, CF₃CH); 5,48-5,52 (m, 0,6H, CF₃CH).

RMN¹³C (δ , ppm)
(CDCl₃, 100 MHz) -0,7 (1,2xSi(CH₃)₃); -0,7 (1,8xSi(CH₃)₃); 13,8 (0,4xCH₃CH₂); 13,8 (0,6xCH₃CH₂); 19,7 (0,4xCH₂CHCF₃); 19,8 (0,6xCH₂CHCF₃); 22,1 (0,4xCH₃CO); 22,5 (0,6xCH₃CO); 34,9 (0,4xCH₂SiMe₃); 35,2 (0,6xCH₂SiMe₃); 43,4 (0,4xCHS); 43,7 (0,6xCHS); 68,1 (q, J = 32 Hz, 0,4xCF₃CH); 68,2 (q, J = 32 Hz, 0,6xCF₃CH); 70,3 (0,4xCH₂CH₃); 70,5 (0,6xCH₂CH₃); 122,3 (q, J = 281 Hz, 0,4xCF₃); 125,4 (q, J = 281 Hz, 0,6xCF₃); 170,1 (0,4xC=O); 170,3 (0,6xC=O); 212,1 (0,4xC=S); 213,2

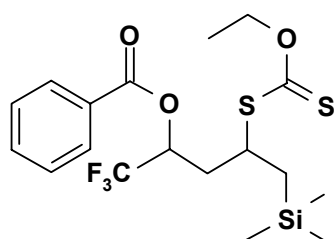
(0,6xC=S).

IR (ν , cm^{-1}) 2956; 2927; 2855; 2355; 1764 (C=O); 1441; 1371; 1285; 1268 (C-O-C); (CCl₄) 1214; 1182; 1140 (CF₃); 1112; 979; 938.

Masse (IC, NH₃) 377 (MH⁺); 394 (MNH₄⁺).

Pf 120 °C (éther – éther de pétrole)

Benzoic acid 3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-trifluoromethyl-4-trimethylsilyl-butyl ester II-54



C₁₈H₂₅F₃O₃S₂Si

M= 438,61 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 300 mg (0,93 mmol) de xanthate **II-12** et 130 mg (1,11 mmol) d'allyltriméthylsilane dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (37 mg) et 3h10 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune claire.

Rendement : 83% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 2/3)

RMN¹H (δ , ppm) 0,03 (s, 3,6H, Si(CH₃)₃); 0,06 (s, 5,4H, Si(CH₃)₃); 1,12-1,27 (m, 2H, CH₂Si(CH₃)₃); 1,42 (t, J = 6,4 Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,12-2,51 (m, 2H, CF₃CH(OAc)CH₂); 3,81-3,89 (m, 0,4H, CHS); 3,93-4,05 (m, 0,6H, CHS); 4,51-4,68 (m, 2H, CH₃CH₂); 5,71-5,79 (m, 0,4H, CF₃CH); 5,81-5,89 (m, 0,6H, CF₃CH); 7,51 (q, J = 6,9 Hz, 2H, 2 H_{Ar}); 7,61-7,67 (m, 1H, H_{Ar}); 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H_{Ar}); 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H_{Ar}).

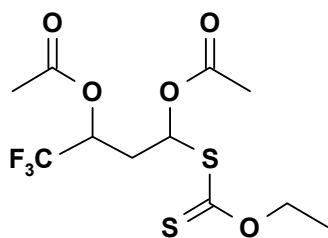
RMN¹³C (δ , ppm) -0,2 (1,2xSi(CH₃)₃); -0,1 (1,8xSi(CH₃)₃); 14,5 (0,4xCH₃CH₂); 14,6 (0,6xCH₃CH₂); 21,2 (0,4xCH₂CHCF₃); 21,3 (0,6xCH₂CHCF₃); 25,1 (0,4xCH₂SiMe₃); 25,2 (0,6xCH₂SiMe₃); 44,4 (0,4xCHS); 44,5 (0,6xCHS); 65,1 (q, J = 32 Hz, 0,4xCF₃CH); 65,3 (q, J = 32 Hz, 0,6xCF₃CH); 70,6 (0,4xCH₂CH₃); 70,7 (0,6xCH₂CH₃); 124,2 (q, J = 281 Hz, 0,4xCF₃); 124,3 (q, J = 281 Hz, 0,6xCF₃); 129,4 (2xCH_{Ar}); 129,5 (C_{qAr}); 130,8 (2xCH_{Ar}); 134,3 (CH_{Ar}); 165,5 (0,4xC=O); 165,9 (0,6xC=O); 213,2 (0,4xC=S); 213,3 (0,6xC=S).

IR (ν , cm^{-1}) 2927; 2254; 1733 (C=O); 1601; 1452; 1286; 1263 (C-O-C); 1183; 1109; (CCl₄) 1051.

Masse (IC, NH₃) 440 (MH⁺); 457 (MNH₄⁺).

Acetic acid ester 3-acetyl-1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4,4,4-trifluoro-butyl

II-26



$C_{11}H_{15}F_3O_5S_2$

$M = 348,36 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,77 mmol) de xanthate **II-11** et 77 μL (0,92 mmol) d'acétate de vinyle dans le 1,2-dichloroéthane (1,5 mL). La réaction est terminée après addition de 5% de DLP (15 mg) et 1h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile épaisse jaune pâle.

Rendement : 79% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) 1,48 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1,5H, CH_2CH_3); 1,49 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1,5H, CH_2CH_3); 2,12 (s, 3H, COCH_3); 2,23 (s, 3H, COCH_3); 2,39-2,46 (m, 1H, CF_3CHCH_2); 2,49-2,52 (m, 1H, CF_3CHCH_2); 4,60 (q, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, CH_3CH_2); 4,61 (q, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, CH_3CH_2); 5,43-5,48 (m, 0,5H, CF_3CH); 5,49-5,52 (m, 0,5H, CF_3CH); 6,68-6,73 (m, 0,5H, CHS); 6,79-6,84 (m, 0,5H, CHS).

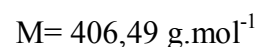
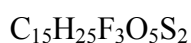
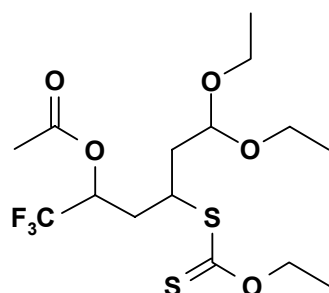
RMN¹³C (δ , ppm) 13,4 (0,5x CH_3CH_2); 13,6 (0,5x CH_3CH_2); 20,8 (0,5x CH_3CO); 20,9 (0,5x CH_3CO); 22,9 (0,5x CH_3CO); 23,1 (0,5x CH_3CO); 33,1 (0,5x CH_2CHS); 33,5 (0,5x CH_2CHS); 47,6 (q, $J = 32 \text{ Hz}$, 0,5x CF_3CH); 47,8 (q, $J = 32 \text{ Hz}$, 0,5x CF_3CH); 70,5 (0,5x CH_2CH_3); 70,7 (0,5x CH_2CH_3); 77,2 (0,5x CHS); 77,9 (0,5x CHS); 125,2 (q, $J = 281 \text{ Hz}$, 0,5x CF_3); 125,7 (q, $J = 281 \text{ Hz}$, 0,5x CF_3); 168,9 (0,5x OC=O); 169,8 (0,5x OC=O); 170,6 (0,5x C=O); 170,8 (0,5x C=O); 209,2 (0,5x C=S); 209,7 (0,5x C=S).

IR (ν , cm^{-1}) 3511; 2983; 2938; 2869; 2412; 1764 (C=O); 1720 (C=O); 1641; 1430; 1398; 1371; 1284; 1228 (C-O-C); 1146; 1111 (CF_3); 1086; 1048 (C=S); 1016.

Masse (IC, NH_3) 289 ($\text{M H}^+ - \text{AcOH}$); 349 (MH^+); 366 (MNH_4^+).

Dithiocarbonic acid ester S-(3-acetyl-1-diethoxymethyl-4,4,4-trifluoro-pentyl) ester O-ethyl ester

II-28



Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,76 mmol) de xanthate **II-11** et 220 mg (1,5 mmol) de 4,4-diéthoxy-butène dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 5% de DLP (15 mg) et 1h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile épaisse jaune pâle.

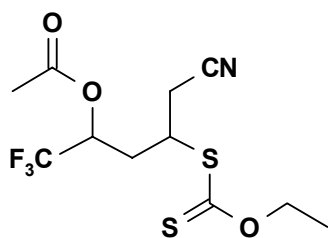
Rendement : 82% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H, $CH(OCH_2CH_3)_2$); 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,42 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz, 2H, $CH-CH_2-CH(OCH_2CH_3)_2$); 2,25-2,28 (m, 2H, CF_3CHCH_2); 3,51-3,55 (m, 2H, CH_3CH_2O); 3,59-3,65 (m, 2H, CH_3CH_2O); 4,62-4,67 (m, 2H, CH_3CH_2O); 5,05 (dd, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, 0,5H, $CH(OEt)_2$); 5,12 (dd, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, 0,5H, $CH(OEt)_2$); 5,47-5,52 (m, 0,5H, CHS); 5,61-5,64 (m, 0,5H, CHS); 5,89-5,93 (m, 1H, CF_3CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,9 (CH_3CH_2); 14,5 (CH_3CH_2); 16,2 ($0,5 \times CH_3CH_2$); 17,2 ($0,5 \times CH_3CH_2$); 21,0 ($0,5 \times CH-CH_2-CH(OCH_2CH_3)_2$); 21,2 ($0,5 \times CH-CH_2-CH(OCH_2CH_3)_2$); 24,3 ($0,5 \times CH_3CO$); 24,5 ($0,5 \times CH_3CO$); 30,2 ($0,5 \times CF_3CHCH_2$); 30,6 ($0,5 \times CF_3CHCH_2$); 43,1 (q, $J = 30$ Hz, $0,5 \times CF_3CH$); 43,5 (q, $J = 30$ Hz, $0,5 \times CF_3CH$); 51,2 ($0,5 \times CHS$); 51,5 ($0,5 \times CHS$); 61,8 ($0,5 \times CH_2CH_3$); 62,1 ($0,5 \times CH_2CH_3$); 64,0 ($0,5 \times CH_2CH_3$); 64,2 ($0,5 \times CH_2CH_3$); 69,7 ($0,5 \times CH_2CH_3$); 69,8 ($0,5 \times CH_2CH_3$); 100,9 ($0,5 \times CH(OEt)_2$); 101,3 ($0,5 \times CH(OEt)_2$); 122,9 (q, $J = 283$ Hz, $0,5 \times CF_3$); 123,1 (q, $J = 283$ Hz, $0,5 \times CF_3$); 158,3 ($0,5 \times C=O$); 158,6 ($0,5 \times C=O$); 214,1 ($0,5 \times C=S$); 214,4 ($0,5 \times C=S$).

IR (ν , cm^{-1}) 2978; 2928; 2336; 1764 ($C=O$); 1442; 1372; 1283; 1215 ($C-O-C$); 1182; 1142; 1112 (CF_3); 1052 ($C=S$).

Masse (IC, NH_3) 363 (MH^+-EtOH).

**Dithiocarbonic acid *S*-(3-acetyl-1-cyanomethyl-4,4,4-trifluoro-butyl) ester
O-ethyl ester**
II-15 $C_{11}H_{14}F_3NO_3S_2$ $M = 329,36 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,77 mmol) de xanthate **II-11** et 109 μL (2,31 mmol) de but-3-ènenitrile dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (31 mg) et 3h de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile épaisse jaune pâle.

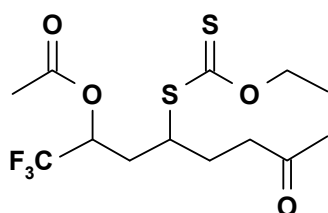
Rendement : 92% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 3/2)

RMN¹H (δ , ppm) 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,8H, CH_2CH_3); 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,2H, CH_2CH_3); 2,15 (s, 1,8H, COCH_3); 2,21 (s, 1,2H, COCH_3); 2,08-2,31 (m, 2H, CF_3CHCH_2); 2,82-3,07 (m, 2H, CH_2CN); 3,90-3,95 (m, 0,6H, CHS); 4,03-4,07 (m, 0,4H, CHS); 4,61 (q, $J = 7,0$ Hz, 1,2H, CH_3CH_2); 4,63 (q, $J = 7,0$ Hz, 0,8H, CH_3CH_2); 5,41-5,45 (m, 0,6H, CF_3CH); 5,57-5,60 (m, 0,4H, CF_3CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 (CH_3CH_2); 20,1 ($0,6\times\text{CF}_3\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2$); 22,3 (CH_3CO); 24,2 ($0,4\times\text{CF}_3\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2$); 30,8 ($0,6\times\text{CH}_2\text{CN}$); 31,5 ($0,4\times\text{CH}_2\text{CN}$); 42,0 ($0,6\times\text{CHS}$); 42,4 ($0,4\times\text{CHS}$); 66,4 (q, $J = 30$ Hz, $0,6\times\text{CF}_3\text{CH}$); 66,7 (q, $J = 30$ Hz, $0,4\times\text{CF}_3\text{CH}$); 70,6 ($0,6\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 70,9 ($0,4\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 115,9 ($0,6\times\text{CN}$); 116,1 ($0,4\times\text{CN}$); 121,6 (q, $J = 281$ Hz, $0,6\times\text{CF}_3$); 124,9 (q, $J = 281$ Hz, $0,4\times\text{CF}_3$); 168,5 ($0,6\times\text{C=O}$); 169,1 ($0,4\times\text{C=O}$); 210,5 ($0,6\times\text{C=S}$); 210,9 ($0,4\times\text{C=S}$).

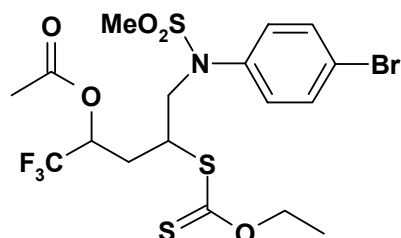
IR (ν , cm^{-1}) 2928; 1764 (C=O); 1372; 1279; 1210 (C-O-C); 1186; 1111 (CF_3); 1083; 1049 (C=S); 1006; 969.

Masse (IC, NH_3) 330 (MH^+); 347 (MNH_4^+).

**Dithiocarbonic acid *S*-[1-(2-acetyl-3,3,3-trifluoro-propyl)-4-oxo-pentyl]
ester O-ethyl ester**
II-17 $C_{13}H_{19}F_3O_4S_2$ $M = 360,42 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,76 mmol) de xanthate II-11 et 225 mg (2,28 mmol) de hex-5-èn-2-one dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (30 mg) et 3h de reflux.		
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).		
Produit :	Huile jaune pâle.		
Rendement :	88% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 3/2)		
RMN¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,42 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1,8H, CH ₂ CH ₃); 1,47 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1,2H, CH ₂ CH ₃); 1,69-1,74 (m, 1,2H, CH ₂ COCH ₃); 1,78-1,82 (m, 0,8H, CH ₂ COCH ₃); 1,98 (s, 1,8H, COCH ₃); 2,10 (s, 1,8H, COCH ₃); 2,11 (s, 1,2H, COCH ₃); 2,12 (s, 1,2H, COCH ₃); 2,02-2,31 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ COCH ₃); 2,51-2,70 (m, 2H, CH ₂ CHS); 3,68-3,74 (m, 0,6H, CHS); 3,91-3,95 (m, 0,4H, CHS); 4,58 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1,2H, CH ₃ CH ₂); 4,64 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 0,8H, CH ₃ CH ₂); 5,39-5,51 (m, 0,6H, CF ₃ CH); 5,49-5,54 (m, 0,4H, CF ₃ CH).		
RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,3 (CH ₃ CH ₂); 20,3 (CH ₃ CO); 24,4 (0,6xCH ₂ COCH ₃); 25,7 (0,4xCH ₂ COCH ₃); 29,6 (0,6xCH ₃ CO); 31,5 (0,4xCH ₃ CO); 32,5 (0,6xCH ₂ CH ₂ COCH ₃); 33,5 (0,4xCH ₂ CH ₂ COCH ₃); 39,8 (0,6xCH ₂ CHS); 40,0 (0,4xCH ₂ CHS); 45,9 (0,6xCHS); 46,4 (0,4xCHS); 66,7 (q, <i>J</i> = 32 Hz, 0,6xCF ₃ CH); 67,0 (q, <i>J</i> = 30 Hz, 0,4xCF ₃ CH); 69,9 (0,6xCH ₂ CH ₃); 70,3 (0,4xCH ₂ CH ₃); 124,5 (q, <i>J</i> = 281 Hz, 0,6xCF ₃); 124,6 (q, <i>J</i> = 281 Hz, 0,4xCF ₃); 168,6 (0,6xOC=O); 169,2 (0,4xOC=O); 206,7 (0,6xC=O); 206,9 (0,4xC=O); 212,4 (0,6xC=S); 213,2 (0,4xC=S).		
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	2983; 2926; 2335; 1764 (OC=O); 1721 (C=O); 1441; 1371; 1283; 1214 (C-O-C); 1182; 1141 (CF ₃); 1053 (C=S); 909.		
Masse (IC, NH ₃)	361 (MH ⁺), 378 (MNH ₄ ⁺).		
Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	44,91	5,65
	Trouvé (%)	44,91	5,66

Acetic acid 4-[4-bromo-phenyl)-methanesulfonyl-amino]-3-ethoxycarbonylsulfanyl-1-trifluoromethyl-butyl ester **II-31**



C₁₇H₂₁BrF₃NO₃S₃ M= 552,42 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 1,54 g (5,88 mmol) de xanthate **II-11** et 2,55 mg (8,88 mmol) de *N*-allyl-*N*-(4-bromophényl)-méthanesulfonamide dans le 1,2-dichloroéthane (8 mL). La réaction est terminée après addition de 20% de DLP (468 mg) et 8h00 de reflux.

<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane - éther de pétrole 4/6).
<u>Produit</u> :	Huile jaune pâle.
<u>Rendement</u> :	80% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

Premier diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,96 (s, 3H, COCH ₃); 1,81-2,05 (m, 1H, CF ₃ CH(OAc)CH ₂); 2,48-2,81 (m, 1H, CF ₃ CH(OAc)CH ₂); 2,93 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3,51-3,62 (m, 1H, CHS); 3,81 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H, CH ₂ N); 4,01 (dd, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H, CH ₂ N); 4,53 (q, $J = 7,0$ Hz 2H, CH ₃ CH ₂); 5,45-5,56 (m, 1H, CF ₃ CH); 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H _{Ar}); 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H _{Ar}).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,7 (CH ₃ CH ₂); 20,3 (CH ₃ CO); 36,9 (CF ₃ CH(OAc)CH ₂); 41,6 (CH ₃ SO ₂); 44,2 (CHS); 66,5 (q, $J = 30$ Hz, CF ₃ CH); 52,3 (CH ₂ N); 70,8 (CH ₂ CH ₃); 122,0 (C _{qAr}); 127,9 (q, $J = 281$ Hz, CF ₃); 122,0 (C _{qAr}); 130,3 (2xCH _{Ar}); 132,7 (2xCH _{Ar}); 136,9 (CH _{Ar}); 146,5 (C _{qAr}); 168,8 (C=O); 211,9 (C=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2928; 1763 (C=O); 1480; 1360; 1281 (C-O-C); 1215; 1185; 1165; 1050 (C=S); 1008.
Masse (IC, NH ₃)	553 (MH ⁺); 570 (MNH ₄ ⁺).

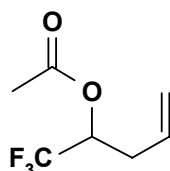
Deuxième diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,96 (s, 3H, COCH ₃); 1,97-2,07 (m, 1H, CF ₃ CH(OAc)CH ₂); 2,48-2,53 (m, 1H, CF ₃ CH(OAc)CH ₂); 2,91 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3,58-3,63 (m, 1H, CHS); 3,81 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H, CH ₂ N); 4,01 (dd, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H, CH ₂ N); 4,61 (q, $J = 7,0$ Hz 2H, CH ₃ CH ₂); 5,47-5,58 (m, 1H, CF ₃ CH); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H _{Ar}); 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H _{Ar}).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,6 (CH ₃ CH ₂); 20,4 (CH ₃ CO); 36,8 (CF ₃ CH(OAc)CH ₂); 41,3 (CH ₃ SO ₂); 44,3 (CHS); 66,6 (q, $J = 31$ Hz, CF ₃ CH); 52,5 (CH ₂ N); 70,9 (CH ₂ CH ₃); 122,1 (C _{qAr}); 127,8 (q, $J = 281$ Hz, CF ₃); 122,1 (C _{qAr}); 130,4 (2xCH _{Ar}); 132,8 (2xCH _{Ar}); 136,8 (CH _{Ar}); 146,6 (C _{qAr}); 168,9 (C=O); 211,8 (C=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2987; 1709 (C=O); 1442; 1354; 1221 (C-O-C); 1178; 1035 (C=S); 1001.
Masse (IC, NH ₃)	553 (MH ⁺); 570 (MNH ₄ ⁺).

2.2.3. Transformations des adduits

4-acetyl-5,5,5-trifluoro-pent-1-ène

II-53

C₇H₉F₃O₂M= 182,14 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution du xanthate **II-20** (200 mg, 0,53 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 mL) est ajoutée une solution normale de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF (265 mL, 1,06 mmol). Après 2h à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle–éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 54%.

RMN¹H (δ, ppm) 2,14 (s, 3H, OCOCH₃); 2,48-2,65 (m, 2H, CH₂); 5,68-5,73 (m, 1H, CH=CH₂); 5,12-5,23 (m, 2H, CH=CH₂); 5,31-5,51 (m, 1H, CF₃CH).

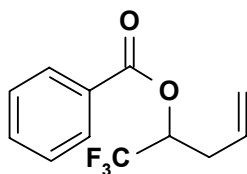
RMN¹³C (δ, ppm) 15,5 (CH₂); 22,3 (CH₃CO); 67,5 (q, *J* = 30 Hz, CF₃CH); 120,8 (CH=CH₂); 123,8 (q, *J* = 281 Hz, CF₃); 131,5 (CH=CH₂); 170,2 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹) 2954; 2926; 1760 (C=O); 1372; 1283; 1249; 1219; 1180; 1143. (CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 183 (MH⁺); 200 (MNH₄⁺).

Benzoic acid 1-trifluoromethyl-but-3-enyl ester

II-55

C₁₂H₁₁F₃O₂M= 244,22 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution du xanthate **II-54** (400 mg, 0,91 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 mL) est ajoutée une solution normale de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF (265 mL, 1,06 mmol). Après 2h à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole).

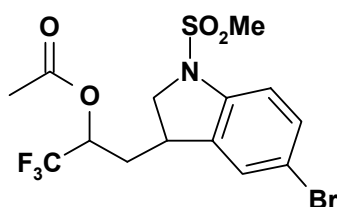
Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 74%.

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2,61-2,85 (m, 2H, CH ₂); 5, 23 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 11,2$ Hz, 1H, CH=CH ₂); 5, 28 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1H, CH=CH ₂); 5,61-5,69 (m, 1H, CF _{3CH); 5,71-5,85 (m, 1H, CH=CH₂); 7,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H_{Ar}); 8,11 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, H_{Ar}).}
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	32,1 (CH ₂); 69,5 (q, $J = 30$ Hz, CF _{3CH); 119,7 (CH=CH₂); 124,3 (q, $J = 283$ Hz, CF₃); 128,7 (C_{qAr}); 128,8 (2CH_{Ar}); 130,0 (2CH_{Ar}); 130,7 (CH=CH₂); 133,7 (CH_{Ar}); 164,9 (C=O).}
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2926; 2256; 1732 (C=O); 1601; 1261; 1185; 1109.
Masse (IC, NH ₃)	183 (MH ⁺); 200 (MNH ₄ ⁺).

Acetic acid 1-[5-bromo-1-methanesulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmethyl)-2,2,2-trifluoro-ethyl ester

II-59



C₁₄H₁₅BrF₃NO₄S

M = 430,24 g.mol⁻¹

<u>Référence</u> :	Bertrand, F.; Pevero, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. <i>Org. Lett.</i> 2001 , 3, 1069.
<u>Réaction</u> :	A une solution, préalablement dégazée au reflux sous argon, du xanthate adduit II-31 (300 mg, 0,54 mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL) est additionné du DLP à raison de 10 mol% (21 mg, 0,054 mmol) toutes les heures. La réaction est arrêtée après 13h30 de reflux et addition de 120% de DLP (258 mg, 0,65 mmol). Le milieu réactionnel est alors ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite avant d'être purifié.
<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).
<u>Produit</u> :	huile jaune pâle.
<u>Rendement</u> :	60% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,78-1,87 (m, 0,5H, CF _{3CHCH₂); 1,86-1,93 (m, 0,5H, CF_{3CHCH₂); 2,12 (s, 1,5H, COCH₃); 2,18 (s, 1,5H, COCH₃); 1,91-2,26 (m, 2H, CF_{3CHCH₂); 2,94 (s, 1,5H, SO₂CH₃); 3,06 (s, 1,5H, SO₂CH₃); 3,37-3,41 (m, 0,5H, CHCH₂N); 3,41-3,53 (m, 0,5H, CHCH₂N); 3,87 (dd, $J_1 = 10,1$ Hz, $J_2 = 9,9$ Hz, 0,5H, CH₂N); 3,90 (dd, $J_1 = 10,1$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 0,5H, CH₂N); 4,08 (dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 9,9$ Hz, 0,5H, CH₂N); 4,10 (dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 0,5H, CH₂N); 5,31-5,39 (m, 0,5H, CF_{3CH); 5,41-5,57 (m, 0,5H, CF_{3CH); 7,21-7,42 (m, 3H, H_{Ar}).}}}}}
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	22,8 (CH _{3CO); 27,8 (0,5xCF_{3CHCH₂); 28,1 (0,5x CF_{3CHCH₂); 28,1 (0,5xCH₂N); 28,5 (0,5xCH₂N); 32,8 (0,5x CH_{3SO₂); 32,9}}}}

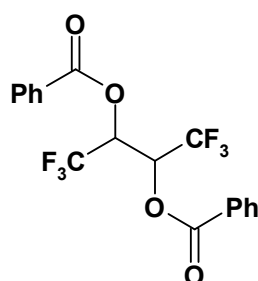
(0,5xCH₃SO₂); 48,5 (q, $J = 30$ Hz, 0,5xCF₃CH); 48,7 (q, $J = 30$ Hz, 0,5xCF₃CH); 55,8 (0,5xCHCH₂N); 56,3 (0,5xCHCH₂N); 115,5 (0,5xCH_{Ar}); 115,7 (0,5xCH_{Ar}); 116,3 (0,5xC_{qAr}); 116,6 (0,5xC_{qAr}); 126,8 (q, $J = 281$ Hz, 0,5xCF₃); 127,0 (q, $J = 281$ Hz, 0,5xCF₃); 128,3 (0,5xCH_{Ar}); 128,5 (0,5xCH_{Ar}); 132,0 (0,5xCH_{Ar}); 132,1 (0,5xCH_{Ar}); 137,5 (0,5xC_{qAr}); 137,8 (0,5xC_{qAr}); 142,8 (0,5xC_{qAr}); 143,0 (0,5xC_{qAr}); 170,9 (0,5xC=O); 171,3 (0,5xC=O).

IR (ν, cm⁻¹) 2926; 2854; 1759 (C=O); 1549; 1352 (R-SO₂N) ; 1307; 1269; 1214; (CCl₄) 1161 (CF₃); 1128; 1112.

Masse (IC, NH₃) 431 (MH⁺); 448 (MNH₄⁺).

Benzoic acid 2-benzoxo-3,3,3-trifluoro-1-trifluoromethyl-propyl ester

II-66



C₁₈H₁₂F₆O₄

M= 406,28 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution, préalablement dégazée au reflux sous argon, du xanthate **II-12** (430 mg, 1,3 mmol) dans le chlorobenzène (14 mL) est additionné du DLP à raison de 10 mol% (52 mg, 0,13 mmol) toutes les 10 min. La réaction est arrêtée après 4h de reflux et addition de 140% de DLP (724 mg, 1,8 mmol). Le milieu réactionnel est alors ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (éther – éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 65% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 2/1)

Premier diastéréoisomère (minoritaire)

RMN¹H (δ, ppm) 5,12-5,19 (m, 2H, CF₃CH); 7,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H_{Ar}); 7,58-7,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_{Ar}). 7,46-7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H, H_{Ar}).
((CD₃)₂SO, 400 MHz)

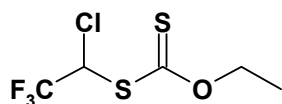
RMN¹³C (δ, ppm) 44,3 (q, $J = 31$ Hz, CF₃CH); 123,4 (2xC_{qAr}); 127,9 (4xCH_{Ar}); 128,1 (q, $J = 283$ Hz, CF₃); 134,7 (4xCH_{Ar}); 135,0 (2xCH_{Ar}); 186,1 (2xC=O).
((CD₃)₂SO, 400 MHz)

Second diastéréoisomère (majoritaire)

RMN¹H (δ, ppm) 5,21-5,29 (m, 2H, CF₃CH); 7,64-7,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H_{Ar}); 7,49-7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H_{Ar}); 7,99-8,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H_{Ar}).
((CD₃)₂SO, 400 MHz)

RMN¹³C (δ, ppm) 44,4 (q, $J = 31$ Hz, CF₃CH); 123,5 (2xC_{qAr}); 126,9 (4xCH_{Ar}); 128,3 (q, $J = 283$ Hz, CF₃); 134,8 (4xCH_{Ar}); 135,2 (2xCH_{Ar}); 186,2 (2xC=O).
((CD₃)₂SO, 400 MHz)

400 MHz)

Analyse sur le diastéréoisomère majoritaire**IR** (ν , cm^{-1}) 2976; 1693 (C=O); 1547; 1340; 1301; 1255; 1238; 1181; 1153; 1108. (nujol)**Masse** (IC, NH_3) 407 (MH^+); 424 (MNH_4^+).**Masse** haute résolution 406,06410 (M_{exacte}); 406,06396 ($M_{\text{trouvée}}$). (IE)**2.3. 2-trifluorométhyléthylchloro****2.3.1. Synthèse du xanthate 2-trifluorométhyléthylchloro****Dithiocarbonic acid S-(1-chloro-2,2,2-trifluoro-ethyl) ester O-ethyl ester****II-13** $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClF}_3\text{OS}_2$ $M = 238,68 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : A l'alcool **II-10** (1,38 g, 6,3 mmol) est ajouté du pentachlorure de phosphore (1,30 g, 6,3 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 18%

RMN¹H (δ , ppm) 1,49 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 4,75 (q, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H, CH_3CH_2); 6,27 (q, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H, CF_3CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,9 (CH_3CH_2); 22,6 (q, $J = 35 \text{ Hz}$, CF_3CH); 71,5 (CH_2CH_3); 121,1 (q, $J = 282 \text{ Hz}$, CF_3); 211,1 ($\text{C}=\text{S}$).

IR (ν , cm^{-1}) 2986; 2939; 1442; 1370; 1344; 1194; 1131 (CF_3); 1032 ($\text{C}=\text{S}$). (CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 238 (M), 240 (M+2); 193 (MH^+ -EtOH).

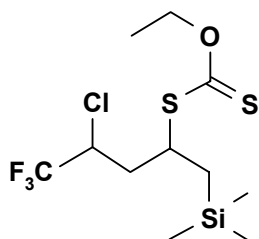
Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	25,16	2,53
	Trouvé (%)	25,19	2,51

2.3.2. Additions radicalaires

Mode opératoire général :

Une solution de xanthate (n mmol) et d'oléfine ($2n$ mmol) dans le 1,2-dichloroéthane ($2n$ mL) est portée au reflux sous argon pendant quelques minutes avant d'y ajouter du peroxyde de lauroyle (DLP) à raison de 2 à 5 mol% / n toutes les 90 min. Une fois le xanthate de départ entièrement consommé, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Dithiocarbonic acid *S*-(3-chloro-4,4,4-trifluoro-1-trimethylsilanyl)methylbutyl ester *O*-ethyl ester **II-22**



$C_{11}H_{20}ClF_3OS_2Si$ $M = 352,94 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 133 mg (0,64 mmol) de xanthate **II-13** et 220 mg (2,29 mmol) d'allyltriméthylsilane dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 5% de DLP (13 mg) et 1h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole à acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 88% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 2/3)

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 0,12 (s, 3,6H, Si(CH₃)₃); 0,31 (s, 5,4H, Si(CH₃)₃); 1,13-1,18 (m, 0,8H, CH₂Si(CH₃)₃); 1,30-1,35 (m, 1,2H, CH₂Si(CH₃)₃); 1,48 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,08-2,14 (m, 0,8H, CF₃CHClCH₂); 2,24-2,29 (m, 1,2H, CF₃CHClCH₂); 4,01-4,08 (m, 0,4H, CHS); 4,10-4,15 (m, 0,6H, CHS); 4,18-4,23 (m, 0,4H, CF₃CH); 4,27-4,35 (m, 0,6H, CF₃CH); 4,69-4,76 (m, 2H, CH₃CH₂);

RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) -0,7 (1,2xSi(CH₃)₃); -0,8 (1,8xSi(CH₃)₃); 13,9 (CH₃CH₂); 27,3 (0,4xCH₂Si(CH₃)₃); 28,2 (0,6xCH₂Si(CH₃)₃); 33,3 (0,4xCH₂CF₃CHCl); 35,5 (0,6xCH₂CF₃CHCl); 43,3 (0,4xCHS); 47,4 (0,6xCHS); 51,3 (q, $J = 28$ Hz, 0,4xCF₃CH); 52,4 (q, $J = 28$ Hz, 0,6xCF₃CH); 70,5 (CH₂CH₃); 120,3 (q, $J = 281$ Hz, 0,4xCF₃); 122,4 (q, $J = 281$ Hz, 0,6xCF₃); 213,1 (0,4xC=S); 215,2 (0,6xC=S).

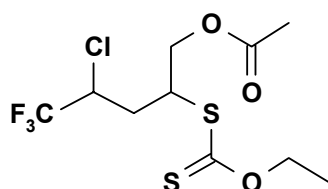
IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) 2956; 1471; 1441; 1415; 1373; 1328; 1313; 1220 (C-O-C); 1178; 1123 (CF₃); 1051 (C=S); 982; 937.

Masse (IC, NH₃) 354 (MH⁺); 371 (MNH₄⁺).

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	37,43	5,71
	Trouvé (%)	37,66	5,94

Acetic acid 4-chloro-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5,5,5-trifluoro-pentyl ester

II-36



$C_{10}H_{14}ClF_3O_3S_2$

$M = 338,80 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,84 mmol) de xanthate **II-13** et 232 μL (2,5 mmol) d'acétate d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 5% de DLP (17 mg) et 1h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 74% (2 diastéréoisomères dans un rapport 6/1).

Premier diastéréoisomère (majoritaire)

RMN¹H (δ , ppm) 1,44 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 2,06 (s, 3H, COCH_3); 2,35-2,55 (m, 2H, $\text{CF}_3\text{CHClCH}_2$); 4,18-4,22 (m, 1H, CHS); 4,30-4,35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 4,43 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, CH_3CH_2); 4,49-4,55 (m, 1H, CF_3CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,1 (CH_3CH_2); 20,7 (CH_3CO); 32,0 ($\text{CF}_3\text{CHClCH}_2$); 42,3 (CHS); 56,3 (q, $J = 28 \text{ Hz}$, CF_3CH); 64,0 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 70,5 (CH_2CH_3); 118,7 (q, $J = 281 \text{ Hz}$, CF_3); 169,1 (C=O); 210,3 (C=S).

IR (ν , cm^{-1}) 2984; 1751 (C=O); 1461; 1438; 1379; 1363; 1310; 1266 (C-O-C); 1228; 1185; 1130 (CF_3); 1050 (C=S).

Masse (IC, NH_3) 339 (MH^+); 356 (MNH_4^+).

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	35,44	4,17
	Trouvé (%)	35,17	4,08

Deuxième diastéréoisomère (minoritaire)

RMN¹H (δ , ppm) 1,46 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 2,11 (s, 3H, COCH_3); 2,21-2,31 (m, 2H, $\text{CF}_3\text{CHClCH}_2$); 4,17-4,22 (m, 1H, CHS); 4,29-4,37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 4,45 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, CH_3CH_2); 4,51-4,58 (m, 1H, CF_3CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,2 (CH_3CH_2); 20,9 (CH_3CO); 31,1 ($\text{CF}_3\text{CHClCH}_2$); 43,5 (CHS); 58,4

(CDCl₃, 100 MHz) (q, $J = 28$ Hz, CF₃CH); 66,1 (CH₂OCOCH₃); 68,1 (CH₂CH₃); 120,4 (q, $J = 281$ Hz, CF₃); 170,2 (C=O); 212,4 (C=S).

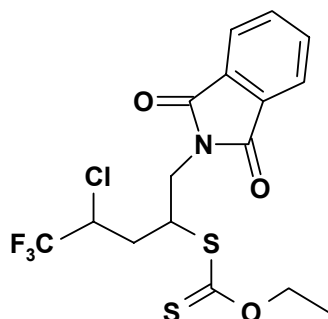
IR (ν , cm⁻¹) 2980; 1749 (C=O); 1450; 1437; 1357; 1308; 1264; 1225 (C-O-C); 1183; 1135 (CF₃); 1047 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 339 (MH⁺); 356 (MNH₄⁺).

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	35,44	4,17
	Trouvé (%)	35,46	4,12

Dithiocarbonic acid *S*-[3-chloro-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-butyl] ester *O*-ethyl ester

II-25



C₁₆H₁₅ClF₃NO₃S₂

M = 425,88 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,84 mmol) de xanthate **II-13** et 427 mg (2,5 mmol) de *N*-allylphtalimide dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP et 3h de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Cristaux translucides.

Rendement : 65% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1).

RMN¹H (δ , ppm) 1,37-1,43 (m, 3H, CH₂CH₃); 2,15-2,24 (m, 0,5H, CF₃CHClCH₂); 2,29-2,33 (m, 1H, CF₃CHClCH₂); 2,39-2,43 (m, 0,5H, CF₃CHClCH₂); 3,93-4,02 (m, 2H, CH₂N); 4,01-4,06 (m, 1H, CH₃CH₂); 4,04-4,14 (m, 1H, CH₃CH₂); 4,31-4,38 (m, 0,5H, CHS); 4,38-4,47 (m, 0,5H, CHS); 5,49-5,56 (m, 0,5H, CF₃CH); 5,59-5,66 (m, 0,5H, CF₃CH); 7,72-7,74 (m, 2H, H_{Ar}, (C_qCH=CH)); 7,76-7,84 (m, 2H, H_{Ar}, (C_qCH=CH)).

RMN¹³C (δ , ppm) 12,2 (0,5xCH₃CH₂); 12,3 (0,5xCH₃CH₂); 30,8 (0,5xCF₃CHClCH₂); 31,5 (0,5xCF₃CHClCH₂); 38,7 (0,5xCH₂N); 39,5 (0,5xCH₂N); 43,5 (0,5xCHS); 44,0 (0,5xCHS); 49,5 (q, $J = 31$ Hz, 0,5xCF₃CH); 50,0 (q, $J = 35$ Hz, 0,5xCF₃CH); 115,9 (0,5xCH₂CH₃); 116,0 (0,5xCH₂CH₃); 118,4 (q, $J = 278$ Hz, 0,5xCF₃); 120,3 (q, $J = 278$ Hz, 0,5xCF₃); 129,8 (2xC_qAr); 132,8 (2xCH_{Ar}, (C_qCH=CH)); 133,2 (2xCH_{Ar}, (C_qCH=CH)); 159,3 (NC=O); 162,4 (NC=O); 211,5 (0,5xC=S); 212,7 (0,5xC=S).

IR (ν , cm⁻¹) 2926; 1776; 1722 (C=O); 1430; 1391; 1328; 1265; 1223 (C-O-C); 1189;

(CCl₄) 1131; 1112 (CF₃); 1048 (C=S); 887.

Masse (IC, NH₃) 427 (MH⁺); 444 (MNH₄⁺).

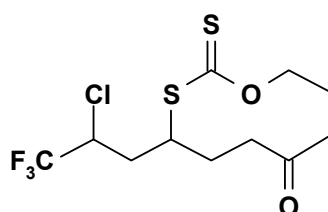
Pf 178°C (acétate d'éthyle – pentane)

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	49,64	3,82
	Trouvé (%)	49,51	3,93

Essais d'obtention de l'adduit sans colonne intermédiaire sur les 3 étapes de préparation du xanthate :

**Dithiocarbonic acid S-[1-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-propyl)-4-oxo-pentyl]
ester O-ethyl ester**

II-19



C₁₁H₁₆Cl₃O₂S₂

M= 336,83 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 450 mg (1,89 mmol) de xanthate **II-13** et 657 µL (5,67 mmol) de hex-5-èn-2-one dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (75 mg) et 3h15 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune foncé.

Rendement : 55% sur les 3 étapes (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ, ppm) 0,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 0,98 (t, *J* = 7,0 Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 1,19-1,25 (m, 1H, CH₂COCH₃); 1,35 (s, 1,5H, COCH₃); 1,36 (s, 1,5H, COCH₃); 1,35-1,39 (m, 1H, CH₂COCH₃); 1,41-1,47 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃); 1,69-1,74 (m, 2H, CH₂CHCF₃); 3,39-3,46 (m, 0,5H, CHS); 3,51-3,53 (m, 0,5H, CHS); 4,64 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂); 4,54-4,59 (m, 0,5H, CF₃CH); 4,59-4,61 (m, 0,5H, CF₃CH).

RMN¹³C (δ, ppm) 13,8 (CH₃CH₂); 22,5 (0,5xCH₂COCH₃); 22,7 (0,5xCH₂COCH₃); 28,2 (0,5xCH₃CO); 28,3 (0,5xCH₃CO); 29,0 (0,5xCHCH₂COCH₃); 29,2 (0,5xCH₂CH₂COCH₃); 29,3 (0,5xCH₂CHCF₃); 29,4 (0,5xCH₂CHCF₃); 31,8 (0,5xCHS); 32,1 (0,5xCHS); 35,7 (q, *J* = 31 Hz, 0,5xCF₃CH); 35,8 (q, *J* = 31 Hz, 0,5xCF₃CH); 69,6 (0,5xCH₂CH₃); 70,2 (0,5xCH₂CH₃); 126,8 (q, *J* = 281 Hz, 0,5xCF₃); 127,3 (q, *J* = 281 Hz, 0,5xCF₃); 208,2 (0,5xC=O); 209,3 (0,5xC=O); 215,1 (0,5xC=S); 216,2 (0,5xC=S).

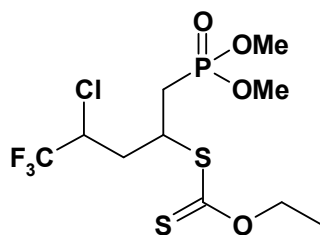
IR (ν, cm⁻¹) 2926; 2854; 1691 (C=O); 1465; 1216 (C-O-C); 1112 (CF₃); 1052 (C=S).
(CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 337 (MH⁺), 354 (MNH₄⁺).

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	39,23	4,79
	Trouvé (%)	39,03	4,73

4-Chloro-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5,5,5-trifluoro-pentyl)-phosphonic acid dimethyl ester

II-40



C₁₀H₁₇ClF₃O₄PS₂

M = 388,79 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 450 mg (1,89 mmol) de xanthate **II-13** et 529 µL (5,67 mmol) de diméthylallyl phosphate dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (75 mg) et 3h15 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9) puis augmentation de polarité jusqu'à acétate d'éthyle pur.

Produit : Huile jaune foncé.

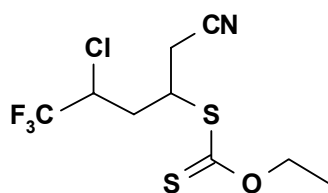
Rendement : 27% sur les 3 étapes (2 diastéréoisomères dans un rapport 3/2).

RMN¹H (δ, ppm) 1,21-1,27 (m, 1,8H, CH₂CH₃); 1,25-1,30 (m, 1,2H, CH₂CH₃); 2,20-2,27 (m, 1H, CHS); 3,31-3,39 (m, 1,2H, CF₃CHClCH₂); 3,49-3,54 (m, 0,8H, CF₃CHClCH₂); 3,54-3,59 (m, 2H, CH₂P); 3,65-3,69 (m, 3H, OCH₃); 3,69-3,74 (m, 3H, OCH₃); 4,51-4,57 (m, 1,2H, CH₃CH₂); 4,59-4,65 (m, 0,8H, CH₃CH₂); 5,81-5,88 (m, 1H, CF₃CH).

RMN¹³C (δ, ppm) 12,8 (0,4xCH₃CH₂); 13,0 (0,6xCH₃CH₂); 21,3 (0,4xOCH₃); 22,7 (0,6xOCH₃); 23,5 (0,4xOCH₃); 24,3 (0,6xOCH₃); 27,4 (d, J = 134Hz, 0,4xCH₂P); 28,1 (d, J = 138Hz, 0,6xCH₂P); 29,3 (q, J = 30 Hz, 0,4xCF₃CH); 30,1 (q, J = 30 Hz, 0,6xCF₃CH); 31,3 (0,4xCF₃CHClCH₂); 31,4 (0,6xCF₃CHClCH₂); 32,0 (0,4xCHS); 32,3 (0,6xCHS); 67,0 (0,4xCH₂CH₃); 70,3 (0,6xCH₂CH₃); 123,4 (q, J = 278 Hz, 0,4xCF₃); 124,5 (q, J = 278 Hz, 0,6xCF₃); 212,0 (0,4xC=S); 212,1 (0,6xC=S).

IR (ν, cm⁻¹) 2957; 2928; 2855; 1732; 1710; 1263; 1235 (C-O-C); 1135 (CF₃); 1043 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 390 (MH⁺); 268 (MH⁺-HSCSOEt).

**Dithiocarbonic acid *S*-(3-chloro-1-cyanomethyl-4,4,4-trifluoro-butyl) ester
O-ethyl ester**
II-16 $C_9H_{11}ClF_3NOS_2$ $M = 305,77 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 450 mg (1,89 mmol) de xanthate **II-13** et 109 μL (5,67 mmol) de but-3-ènenitrile dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (75 mg) et 3h15 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Huile jaune foncé.

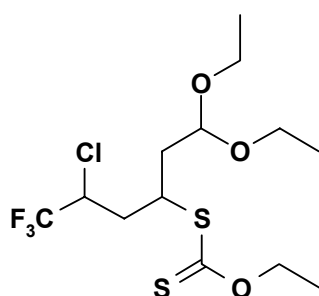
Rendement : 52% sur les 3 étapes (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 2/1)

RMN¹H (δ , ppm) 1,41 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 1,45 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H, CH_2CH_3); 2,12-2,63 (m, 2H, $\text{CF}_3\text{CHClCH}_2$); 3,00-3,06 (m, 2H, CH_2CN); 3,99-4,04 (m, 0,3H, CHS); 4,07-4,12 (m, 0,7H, CHS); 4,38-4,42 (m, 0,3H, CF_3CH); 4,46-4,53 (m, 0,7H, CF_3CH); 4,71 (q, $J = 5,7$ Hz, 0,7H, CH_3CH_2); 4,74 (q, $J = 5,7$ Hz, 1,3H, CH_3CH_2).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 (CH_3CH_2); 23,1 (0,3x $\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CHCl}$); 25,2 (0,7x $\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CHCl}$); 25,4 (0,3x CH_2CN); 30,5 (0,7x CH_2CN); 41,0 (0,3x CHS); 42,0 (0,7x CHS); 52,4 (q, $J = 43$ Hz, 0,3x CF_3CH); 53,7 (q, $J = 43$ Hz, 0,7x CF_3CH); 70,9 (0,3x CH_2CH_3); 71,0 (0,7x CH_2CH_3); 115,5 (0,3x CN); 116,1 (0,7x CN); 122,3 (q, $J = 286$ Hz, 0,3x CF_3); 124,4 (q, $J = 286$ Hz, 0,7x CF_3); 209,4 (0,3x $\text{C}=\text{S}$); 210,3 (0,7x $\text{C}=\text{S}$).

IR (ν , cm^{-1}) 2926; 1745; 1266; 1237 (C-O-C); 1180; 1130 (CF_3); 1050 (C=S). (CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 306 (MH^+); 323 (MNH_4^+).

**Dithiocarbonic acid *S*-(3-chloro-1-diethoxymethyl-4,4,4-trifluoro-pentyl) ester
O-ethyl ester**
II-29 $C_{13}H_{22}ClF_3O_3S_2$ $M = 382,89 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,69 mmol) de xanthate **II-13** et 730 mg (5,67 mmol) de 4,4-diéthoxy-butène dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (101 mg) et 4h45 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile épaisse jaune pâle.

Rendement : 49% sur les 3 étapes (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

Premier diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) 1,26 (t, J = 8,2 Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,37-1,42 (m, 2H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OEt})_2$); 1,53 (t, J = 8,1 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,66-1,71 (m, 2H, $\text{CF}_3\text{CHClCH}_2$); 3,17 (t, 1H, J = 8,2 Hz, $\text{CH}(\text{OEt})_2$); 3,47-3,53 (m, 1H, CHS); 4,62 (q, J = 8,2 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,74 (q, J = 8,1 Hz, 4H, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 6,31 (q, J = 7,8 Hz, 1H, CF_3CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,8 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2$); 14,2 (CH_3CH_2); 22,6 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OEt})_2$); 28,3 (CH_2CHS); 29,6 (q, J = 30 Hz, CF_3CH); 31,8 (CHS); 35,8 (CH_2CH_3); 35,9 (CH_2CH_3); 69,7 (CH_2CH_3); 100,8 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$); 124,5 (q, J = 281 Hz, CF_3); 215,2 ($\text{C}=\text{S}$).

IR (ν , cm^{-1}) 2957; 2927; 2855; 1705; 1465; 1442; 1367; 1293; 1243 (C-O-C); 1217; 1189; 1113 (CF_3); 1050 (C=S).

Masse (IC, NH_3) 384 ($\text{M}-\text{H}^+$); 338 (MH^+-EtOH).

Deuxième diastéréoisomère

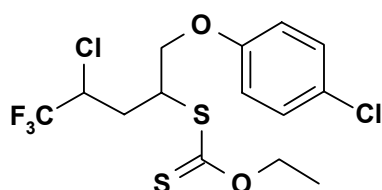
RMN¹H (δ , ppm) 1,26 (t, J = 8,2 Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,41-1,47 (m, 2H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OEt})_2$); 1,56 (t, J = 8,0 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,61-1,68 (m, 2H, $\text{CF}_3\text{CHClCH}_2$); 3,67-3,72 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$); 3,85-3,92 (m, 1H, CHS); 4,71 (q, J = 8,2 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,78 (q, J = 8,0 Hz, 4H, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 6,12 (q, J = 7,8 Hz, 1H, CF_3CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2$); 14,0 (CH_3CH_2); 22,5 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OEt})_2$); 28,4 (CH_2CHS); 29,3 (q, J = 30 Hz, CF_3CH); 31,6 (CHS); 34,7 (CH_2CH_3); 34,8 (CH_2CH_3); 69,5 (CH_2CH_3); 100,3 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$); 123,9 (q, J = 281 Hz, CF_3); 216,0 ($\text{C}=\text{S}$).

IR (ν , cm^{-1}) 2963; 2931; 2851; 1701; 1467; 1448; 1295; 1257; 1219 (C-O-C); 1195; 1115 (CF_3); 1057 (C=S).

Dithiocarbonic acid S-[3-chloro-1-(4-chloro-phenoxy)methyl]-4,4,4-trifluoro-butyl] ester O-ethyl ester

II-42



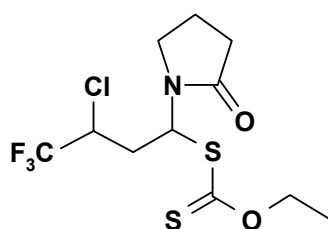
$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_2\text{S}_2$

$M = 407,35 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,69 mmol) de xanthate II-13 et 852 mg (5,67 mmol) de 1-allyloxy-4-chloro-benzène dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (338 mg) et 4h45 de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,2/9,8).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	28% sur les 3 étapes (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 2/1).
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,37 (t, J = 8,3 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,47-1,51 (m, 0,7H, CF ₃ CHClCH ₂); 1,51-1,58 (m, 1,3H, CF ₃ CHClCH ₂); 3,01-3,09 (m, 2H, OCH ₂ CHS); 3,57 (q, J = 8,3 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 4,21-4,28 (m, 0,3H, CHS); 4,29-4,32 (m, 0,7H, CHS); 4,73 (q, J = 5,5 Hz, 0,3H, CF ₃ CH); 4,94 (q, J = 5,5 Hz, 0,7H, CF ₃ CH); 6,81-6,93 (m, 2H, H _{Ar} , (CH=CCl)); 7,21-7,32 (m, 2H, H _{Ar} , (CH=CO)).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,6 (0,3xCH ₃ CH ₂); 13,7 (0,7xCH ₃ CH ₂); 23,0 (0,3xCH ₂ CHCF ₃); 23,0 (0,7xCH ₂ CHCF ₃); 28,7 (0,3xCHS); 28,9 (0,7xCHS); 29,2 (q, J = 32 Hz, 0,3xCF ₃ CH); 29,2 (q, J = 32 Hz, 0,7xCF ₃ CH); 32,1 (0,3xCH ₂ O); 32,2 (0,7xCH ₂ O); 70,8 (0,3xCH ₂ CH ₃); 71,2 (0,7xCH ₂ CH ₃); 116,2 (C _{qAr} Cl); 128,2 (q, J = 284 Hz, 0,3xCF ₃); 128,4 (q, J = 284 Hz, 0,7xCF ₃); 130,3 (C _{Ar} H, CH=CCl); 130,4 (C _{Ar} , (CH=CCl)); 132,7 (2xC _{Ar} , (CH=CO)); 137,3 (0,3xC _{qAr} O); 137,4 (0,7xC _{qAr} O); 210,7 (0,3xC=S); 212,3 (0,7xC=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2926; 2358; 2350; 1552; 1492; 1268; 1237; 1169; 1129; 1050.
Masse (IC, NH ₃)	408 (MH ⁺); 425 (MNH ₄ ⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-[3-chloro-4,4,4-trifluoro-1-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-butyl] ester *O*-ethyl ester

II-38



C₁₁H₁₅ClF₃NO₂S₂

M = 350,83 g.mol⁻¹

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,69 mmol) de xanthate II-13 et 563 mg (5,07 mmol) de vinyl-pyrrolidin-2-one dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (100 mg) et 4h45 de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	22% sur les 3 étapes (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport

1/1).

RMN¹H (δ , ppm) 1,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,5H, CH₂CH₃); 2,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 1,5H, CH₂CH₃); (CDCl₃, 400 MHz) 2,21-2,27 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,41-2,49 (m, 1H, CH₂C=O); 2,51-2,63 (m, 1H, CH₂C=O); 3,24-3,37 (m, 2H, NCH₂); 3,58-3,62 (m, 2H, CF₃CHClCH₂); 3,12-4,23 (m, 0,5H, CHS); 4,23-4,27 (m, 0,5H, CHS); 4,71 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 4,72-4,83 (m, 1H, CF₃CH).

RMN¹³C (δ , ppm) 17,3 (0,5xCH₃CH₂); 18,4 (0,5xCH₃CH₂); 28,0 (0,5xCH₂CH₂CH₂); 28,4 (0,5xCH₂CH₂CH₂); 29,1 (0,5xCH₂C=O); 29,2 (0,5xCH₂C=O); 30,4 (0,5xCF₃CHClCH₂); 30,6 (0,5xCF₃CHClCH₂); 43,1 (0,5xCH₂N); 43,5 (0,5xCH₂N); 53,1 (q, $J = 28$ Hz, 0,5xCF₃CH); 53,3 (q, $J = 28$ Hz, 0,5xCF₃CH); 57,5 (0,5xCHS); 58,4 (0,5xCHS); 70,5 (0,5xCH₂CH₃); 70,6 (0,5xCH₂CH₃); 127,4 (q, $J = 275$ Hz, 0,5xCF₃); 128,4 (q, $J = 275$ Hz, 0,5xCF₃); 177,8 (0,5xC=O); 178,3 (0,5xC=O); 218,1 (0,5xC=S); 220,1 (0,5xC=S).

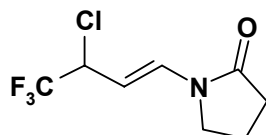
IR (ν , cm⁻¹) 2926; 2335 ; 1702 (C=O); 1260 (C-O-C); 1114 (CF₃); 1049 (C=S). (CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 352 (MH⁺); 369 (MNH₄⁺).

2.3.3. Transformations des adduits

1-(3-Chloro-4,4,4-trifluoro-but-1-enyl)-pyrrolidin-2-one

II-52

C₈H₉ClF₃NOM = 227,62 g.mol⁻¹

Réaction : Une solution de xanthate **II-38** (200 mg, 0,57 mmol) dans le chlorobenzène (5 mL) est portée au reflux pendant 2h. Le brut réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane - méthanol 9,8/0,2).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : Quantitatif

RMN¹H (δ , ppm) 2,10-2,23 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,45-2,53 (m, 2H, CH₂C=O); 3,51-3,72 (m, 2H, NCH₂); 5,01-5,09 (m, 1H, CF₃CH); 5,51 (dd, $J_1 = 13,3$ Hz, $J_2 = 6,1$ Hz, 1H, CH=CHN); 7,51 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H, NCH=CH).

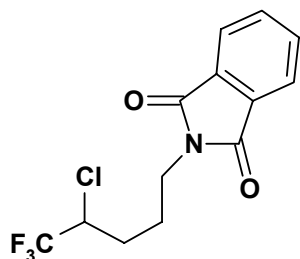
RMN¹³C (δ , ppm) 18,1 (CH₂CH₂CH₂); 30,1 (CH₂CO); 45,1 (CH₂N); 62,3 (q, $J = 28$ Hz, CF₃CH); 100,1 (CH=CHN); 124,1 (q, $J = 275$ Hz, CF₃); 136,2 (NCH=CH); 173,6 (C=O).

IR (ν , cm⁻¹) 2926; 2854 ; 2359 ; 1741 (C=O); 1699 ; 1594 ; 1460 ; 1407; 1362; 1193. (CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 228 (MH⁺); 244 (MNH₄⁺).

2-(4-Chloro-5,5,5-trifluoro-pentyl)-isoindole-1,3-dione

II-62



C₁₃H₁₁ClF₃NO₂

M = 305,69 g.mol⁻¹

Réaction :

A une solution, préalablement dégazée au reflux sous argon, du xanthate adduit **II-25** (134 mg, 0,32 mmol) dans le propan-2-ol (2 mL) est additionné du DLP à raison de 10 mol% (13 mg, 0,032 mmol) toutes les heures.

La réaction est arrêtée après 13h de reflux et addition de 110% de DLP (140 mg, 0,35 mmol). Le milieu réactionnel est alors ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,2/9,8).

Produit :

Cristaux translucides.

Rendement :

78%

RMN¹H (δ, ppm) 1,57-1,63 (m, 2H, CF₃CHClCH₂); 2,26-2,32 (m, 2H, CH₂CH₂N); 3,93-4,02 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂N); 7,17-7,23 (m, 1H, CF₃CH); 7,62-7,71 (m, 2H, H_{Ar}, (C_qCH=CH)); 7,73-7,84 (m, 2H, H_{Ar}, (C_qCH=CH)).

RMN¹³C (δ, ppm) 25,1 (CH₂CH₂N); 28,5 (CF₃CHClCH₂); 39,8 (CH₂N); 49,5 (q, *J* = 31 Hz, CF₃CH); 123,5 (2xCH_{Ar}, (C_qCH=CH)); 125,0 (q, *J* = 281 Hz, CF₃); 133,5 (2xC_{qAr}); 148,5 (2xCH_{Ar}, (C_qCH=CH)); 168,8 (2xC=O_{Ar});

IR (ν, cm⁻¹) 2940; 1774; 1502; 1408; 1373; 1346; 1245; 1167; 1127.
(CCl₄)

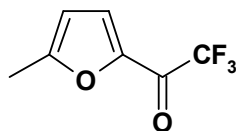
Masse (IC, NH₃) 307 (MH⁺); 323 (MNH₄⁺).

Pf 142°C (pentane)

2.4. Synthèse du xanthate II-70

2,2,2-Trifluoro-1-(5-methyl-furan-2-yl)-ethanone

II-71a

 $C_7H_5F_3O_2$ $M = 178,11 \text{ g.mol}^{-1}$ Référence :

Maryanoff, B. E. ; McComsey, D. F. ; Gardocki, J. F. ; Shank, R. P. ; Costanzo, M. J. ; Nortey, S. O. ; Schneider, C. R. ; Setler, P. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 276.
 Kerdesky, F. A. J. ; Basha, A. *Tetrahedron. Lett.* **1991**, *18*, 2003.

Réaction :

A une solution de méthylfuran (218 μ L, 2,43 mmol) dans la pyridine (10 mL) à 0°C sous azote est ajoutée goutte à goutte de l'anhydride trifluoroacétique (1,72 mL, 12,15 mmol). Après 3h de réaction, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, lavé avec de l'acide chlorhydrique (1M), repris à l'éther, séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré à nouveau sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,2/9,8).

Produit :

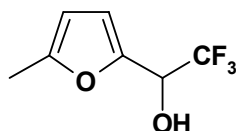
Solide marron

Rendement :

44%

2,2,2-Trifluoro-1-(5-methyl-furan-2-yl)-ethanol

II-71

 $C_7H_7F_3O_2$ $M = 180,13 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

A une solution de trifluoroacétométhylfuran (100 mg, 0,57 mmol) dans le méthanol (3 mL) à 0°C sous azote est ajouté du borohydrure de sodium (21,2 mg, 0,57 mmol). Après 1h de réaction, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, lavé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, repris à l'éther, séché sur $MgSO_4$, filtré, et concentré à nouveau sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification :

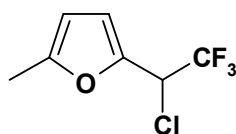
Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit :

Huile jaune foncée.

Rendement :

95%

2-(1-Chloro-2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-methyl-furan**II-72** $C_7H_6ClF_3O$ $M = 198,57 \text{ g.mol}^{-1}$

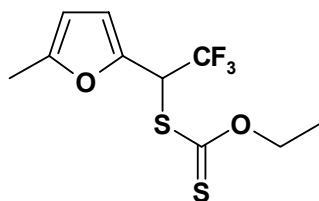
Référence : Tanaka, K.; Ishiguro, Y.; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 661.

Weygand, F.; Steglich, W.; Lengyel, I.; Fraunberger, A.; Maierhofer, A. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1944.

Réaction : Une solution de l'alcool **II-71** (100 mg, 0,55 mmol) et du pentachlorure de phosphore (116 mg, 0,55 mmol) est agitée à température ambiante pendant 1h. Après concentration sous pression réduite, le résidu est lavé avec une solution saturée de carbonate de potassium, repris à l'éther, séché sur $MgSO_4$, filtré et reconcentré sous pression réduite.

Produit : Huile jaune foncée.

Rendement : 63%

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2,2,2-trifluoro-1-(5-methyl-furan-2-yl)-ethyl] ester**II-70** $C_{10}H_{11}F_3O_2S_2$ $M = 284,32 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : A une solution du composé chloré **II-72** (408 mg, 2,06 mmol) dans l'acétone (5 mL) est ajouté de l'iodure de sodium (quantité catalytique). La réaction est mise à l'abri de la lumière et du sel d'éthylxanthogénate de potassium (496 mg, 3,09 mmol) est ensuite ajouté. Après 6h à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, lavé à l'eau, repris à l'éther, séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 80%

RMN¹H (δ , ppm) 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 2,31 (s, 3H, CH_3); 4,72 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 5,74 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H, CF_3CH); 5,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H_{Ar}); 6,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, H_{Ar}).

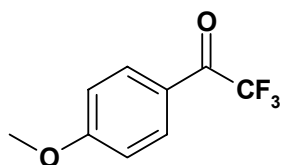
RMN¹³C (δ , ppm) 13,2 (CH_3); 13,4 (CH_3CH_2); 49,6 (q, $J = 32,1$ Hz, CF_3CH); 71,0 (CH_2CH_3); 106,6 (CH_3C_q-O); 111,3 ($CH_{Ar}-C_q-O$); 125,2 (q, $J = 278$

	Hz, CF ₃); 142,2 (CH _{Ar} -C _q -CHS); 153,4 (C _q -CHS) ; 209,3 (C=S).		
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	2984; 2931; 1607; 1554; 1443; 1366; 1319; 1230; 1190; 1149; 1114 ; 1055.		
Masse (IC, NH ₃)	285 (MH ⁺) ; 302 (MNH ₄ ⁺).		
Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	42,25	3,90
	Trouvé (%)	42,17	3,91

2.5. Synthèse du xanthate II-73

2,2,2-Trifluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-ethanone

II-74a

C₉H₇F₃O₂M= 204,15 g.mol⁻¹

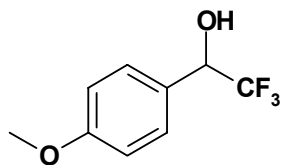
Référence : Okano, T. ; Sugiura, H. ; Fumoto, H. ; Matsubara, H. ; Kusakawa, T. ; Fujita, M. *J. Fluorine Chemistry* **2002**, 91; Gerhard, S. ; Andreas, S. *Synthesis* **1996**, 1093.

Réaction : Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant, de l'anisole (8,11 g, 75 mmol) est ajoutée à la diméthylaminopyridine (8,56 g, 70 mmol), sous azote. La solution est refroidie à 0°C puis 50 mL de dichlorométhane est ajouté: la solution devient jaune pâle. Par une ampoule à brome est ajoutée une solution d'anhydride trifluoroacétique (9,78 mL, 70 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane goutte à goutte, sans que la température ne dépasse 10°C. Un solide jaune pâle se forme durant l'addition. Après une heure, l'addition est terminée et du trichloroaluminium (23,33 g, 175 mmol) est ajouté par petites portions via un entonnoir. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est agité jusqu'à retour à température ambiante. Un peu de glace est ajoutée ; la phase organique est reprise au dichlorométhane, les phases aqueuses sont extraites au dichlorométhane ; les phases organiques sont lavées à l'eau puis à la saumure, séchées sur MgSO₄. Le mélange est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 65%

2,2,2-Trifluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-ethanol**II-74** $C_9H_9F_3O_2$ $M = 206,17 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

Une solution de trifluoroacétoanisole (2,00 g, 9,8 mmol) dans 10 mL de méthanol est agitée à 0°C sous azote. Le borohydrure de sodium (372 mg, 9,8 mmol) est ajouté par petites portions pendant 5 min puis la réaction est laissée à 0°C durant 1h. Après concentration sous pression réduite, le résidu est traité avec une solution concentrée de chlorure d'ammonium, repris dans l'éther, séché sur $MgSO_4$, concentré à nouveau sous pression réduite et purifié.

Purification :

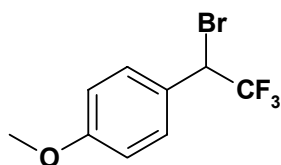
Chromatographie sur gel de silice (éther-éther de pétrole 2/8).

Produit :

Huile jaune.

Rendement :

96%

1-(1-Chloro-2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-methoxy-benzene**II-75** $C_9H_8BrF_3O$ $M = 224,61 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

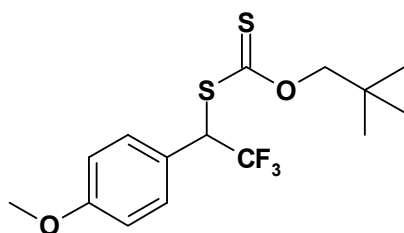
A une solution de l'alcool **II-74** (2,46 g, 11,9 mmol) est ajouté, sous azote à 0°C, du tribromure de phosphore (2,49, 11,9 mmol). Après 1h30 à 0°C, le mélange réactionnel est amené à température ambiante, lavé à l'eau puis avec une solution saturée de carbonate de potassium, repris à l'éther, séché sous $MgSO_4$ et concentré sous pression réduite.

Produit :

Huile jaune foncée.

Rendement :

64%

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester [2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl] ester**II-73** $C_{15}H_{19}F_3O_2S_2$ $M = 352,44 \text{ g.mol}^{-1}$

<u>Réaction</u> :	A une solution du composé bromé II-75 (330 mg, 1,51 mmol) dans le diméthylformamide (8 mL) est ajouté le sel de n-pentylxanthogénate de sodium (344 mg, 1,85 mmol). Après 10 jours à température ambiante le mélange réactionnel est lavé à l'eau, repris dans l'éther, et concentré sous pression réduite.		
<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 4/6).		
<u>Produit</u> :	Huile jaune épaisse.		
<u>Rendement</u> :	82%		
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,05 (s, 9H, 3xCH ₃) ; 3,82 (s, 3H, OCH ₃) ; 4,25 (s, 2H, OCH ₂) ; 5,55 (q, J = 6,7 Hz, 1H, CF ₃ CH) ; 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H _{Ar}) ; 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H _{Ar}).		
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	23,5 (3xCH ₃) ; 31,6 (C(CH ₃) ₃) ; 41,5 (OCH ₃) ; 55,2 (q, J = 30,4 Hz, CF ₃ CH) ; 84,2 (OCH ₂) ; 114,1 (2xC _{Ar}) ; 118,9 (C _{qAr}) ; 127,0 (q, J = 268 Hz, CF ₃) ; 130,8 (2xC _{Ar}) ; 159,9 (C _{qAr}) ; 209,6 (C=S).		
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2960; 2908; 2872; 2837; 2554 (SH); 2292; 2066; 1884; 1739 (C=O); 1612; 1583; 1513; 1404; 1367; 1295; 1248; 1175; 1108; 1065.		
Masse (IC, NH ₃)	353 (MH ⁺), 370 (MNH ₄ ⁺) ; 190 (M-SC=SOAlkyl ⁺).		
Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	51,12	5,43
	Trouvé (%)	50,98	5,47

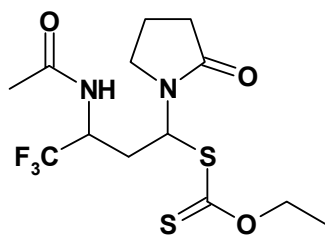
2.6. Dérivés de la trifluoroalanine et de l'acide lactique

2.6.1. Dérivés de la trifluoroalanine

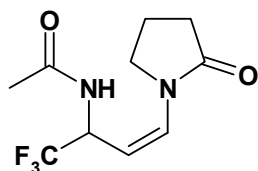
2.6.1.1. Addition radicalaire

Mode opératoire général :

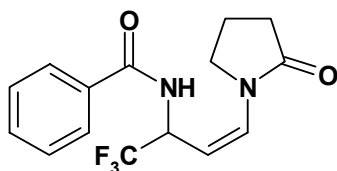
Une solution de xanthate (n mmol) et d'oléfine (2n mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (2n mL) est portée au reflux sous argon pendant quelques minutes avant d'y ajouter du peroxyde de lauroyle (DLP) à raison de 5 mol% / n toutes les 90 min. Une fois le xanthate de départ entièrement consommé, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Dithiocarbonic acid *S*-[3-acetylamino-4,4,4-trifluoro-1-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-butyl] ester *O*-ethyl ester**II-37** $C_{13}H_{19}F_3N_2O_3S_2$ $M = 372,43 \text{ g.mol}^{-1}$

- Référence : Fabien Gagosz, *Thèse de doctorat 2002*, Ecole Polytechnique.
- Purification : Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).
- Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,77 mmol) de xanthate **II-07** et 104 μL (0,97 mmol) de vinyl-pyrrolidin-2-one dans 1,5 ml de 1,2-dichloroéthane. La réaction est terminée après addition de 10% de DLP et 3h de reflux.
- Produit : Huile jaune pâle instable conduisant à l'énamide **II-50**.
- Rendement : 62% (2 diastéréoisomères dans un rapport 4/6)
21% de l'énamide **II-50**.

N*-[3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-1-trifluoromethyl-allyl] acétamide*II-50** $C_{10}H_{13}F_3N_2O_2$ $M = 250,22 \text{ g.mol}^{-1}$

- Référence : Fabien Gagosz, *Thèse de doctorat 2002*, Ecole Polytechnique.
- Réaction : Une solution du xanthate **II-07** (170 mg, 045 mmol) dans 5 ml de chlorobenzène est portée au reflux pendant 2h. Le brut réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.
- Purification : Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).
- Produit : Huile jaune pâle.
- Rendement : Quantitatif.

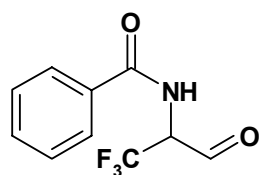
N*-[(*Z*)-3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-1-trifluoromethyl-allyl]-benzamide*II-83** $C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$ $M = 312,29 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,28 mmol) de xanthate II-09 et 177 μ L (1,65 mmol) de vinyl-pyrrolidin-2-one dans 3 ml de chlorobenzène. La réaction est terminée après addition de 10% de DLP et 3h10 de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle – éther de pétrole 5/5).
Produit :	Cristaux jaune orangé.
Rendement :	71%.
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,89-1,93 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,46 (d, J = 6,8 Hz, 2H, CH ₂ CO); 3,22-3,37(m, 2H, CH ₂ N); 4,93 (dd, J_1 = 14,3 Hz, J_2 = 8,2 Hz,, 1H, CH=CHN); 5,33 (q, J = 7,8 Hz, 1H, CF ₃ CH); 7,12 (d, J = 14,3 Hz, 1H, CH=CHN); 7,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H, 2H _{Ar}); 7,35 (t, J = 6,7 Hz, 1H, 1H _{Ar}); 7,72 (d, J = 6,8 Hz, 2H, 2H _{Ar}); 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H, NH).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	18,3 (CH ₂ CH ₂ CH ₂); 30,5 (CH ₂ CO); 45,8 (CH ₂ N); 51,3 (q, J = 32 Hz, CF ₃ CH); 101,2 (CH=CHN); 123,3 (q, J = 281 Hz, CF ₃); 128,4 (2CHAr); 129,1 (2xCHAr); 129,2 (C _{qAr}); 132,3 (CHAr); 133,5 (CH=CHN); 167,4 (C=O); 173,6 (C=O).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3444 (NH); 2980; 1725 (C=O); 1710; 1559; 1400.
Masse (IC, NH ₃)	312 (MH ⁺); 330 (MNH ₄ ⁺).
Pf	125°C (éther de pétrole).

2.6.1.2. Obtention des dérivés trifluoroalanine

***N*-(2,2,2-Trifluoro-1-formyl-ethyl)-benzamide**

II-84



C₅H₆F₃NO₂

M= 231,18 g.mol⁻¹

Réaction :	Une solution de l'adduit II-83 (200 mg, 0,64 mmol) dans 40 mL de dichlorométhane est portée à -78°C sous atmosphère d'oxygène. Durant 5 minutes, la solution est soumise à un courant d'ozone ; l'atmosphère d'oxygène est rétabli lorsque la solution devient bleue nuit. Après 5 minutes sous atmosphère d'oxygène, la solution redevient limpide et 116 μ L (1,58 mmol) de diméthylsulfure est ajouté, sous atmosphère d'azote, toujours à -78°C. Le brut réactionnel est ramené très doucement à température ambiante; après 12h de réaction, le mélange est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).
Produit :	Cristaux blancs.

Rendement : 67%.

RMN¹H (δ , ppm) 5,71 (quint, J = 8,2 Hz, 1H, CF₃CH); 6,89 (d, J = 3,4 Hz, 1H, NH); 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 9,89 (s, 1H, CHO).

RMN¹³C (δ , ppm) 59,9 (q, J = 29 Hz, CF₃CH); 121,5 (q, J = 281 Hz, CF₃); 127,4 (2xCH_{Ar}); 128,8 (2xCH_{Ar}); 132,4 (C_{qAr}); 132,7 (CH_{Ar}); 167,6 (C=O); 190,5 (HC=O).

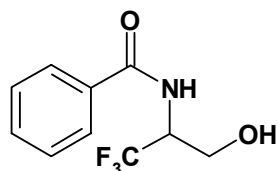
IR (ν , cm⁻¹) 3049 (NH); 2335; 1691 (C=O); 1555; 1143.
(CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 232 (MH⁺).

Pf 110°C (éther de pétrole).

***N*-(2,2,2-Trifluoro-1-hydroxyméthyl-éthyl)-benzamide**

II-86



C₁₀H₁₀F₃NO₂

M= 233,19 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution de l'aldéhyde **II-84** (100 mg, 0,43 mmol) dans 2 mL de méthanol est ajouté du borohydrure de sodium (18 mg, 0,43 mmol), à 0°C. Après 1h de réaction, et retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).

Produit : Cristaux jaune clair.

Rendement : 70%.

RMN¹H (δ , ppm) 3,12 (sl, 1H, OH); 3,71-3,82 (m, 2H, CH₂OH); 4,71-4,81 (m, 1H, CF₃CH); 7,51 (t, J = 6,9 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,56 (t, J = 6,5 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,93 (t, J = 6,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 9,68 (d, J = 3,4 Hz, 1H, NH).

RMN¹³C (δ , ppm) 53,1 (q, J = 32 Hz, CF₃CH); 61,3 (CH₂OH); 124,5 (q, J = 281 Hz, CF₃); 127,6 (2xCH_{Ar}); 128,3 (2xCH_{Ar}); 131,7 (C_{qAr}); 133,4 (CH_{Ar}); 167,5 (C=O).

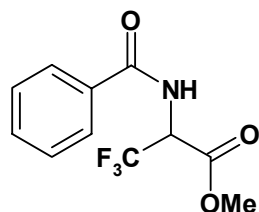
IR (ν , cm⁻¹) 3052 (NH); 1712 (C=O).
(CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 234 (MH⁺).

Pf 128°C (éther de pétrole).

2-Benzoylamino-3,3,3-trifluoro-propionic acid methyl ester

II-87

 $C_{11}H_{10}F_3NO_3$ $M = 261,20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Réaction :

Une solution de l'adduit **II-83** (100 mg, 0,32 mmol) dans un mélange de 2 mL de méthanol et de 2 mL d'hydroxyde de sodium 1N et de 4 mL de dichlorométhane est portée à -78°C sous atmosphère d'oxygène. Durant 10 minutes, la solution est soumise à un courant d'ozone ; l'atmosphère d'oxygène est rétabli lorsque la solution devient bleue nuit. Après 5 minutes sous atmosphère d'oxygène, la solution redevient limpide ; le brut réactionnel est ramené très doucement à température ambiante, sous atmosphère d'azote; après 12h de réaction, le mélange est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).

Produit :

Cristaux jaune clair.

Rendement :

71%.

RMN¹H (δ , ppm) 3,61 (s, 3H, COOCH_3); 5,78-5,83 (m, 1H, CF_3CH); 6,58 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, NH); 7,55 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}); 7,64 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 7,88 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 30,2 (OCH_3); 78,2 (q, $J = 30 \text{ Hz}$, CF_3CH); 123,4 (q, $J = 283 \text{ Hz}$, CF_3); 127,6 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 128,9 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 132,6 (C_{qAr}); 132,8 (CH_{Ar}); 158,9 ($\text{CH}_3\text{OC=O}$); 167,6 (NC=O).

IR (ν , cm^{-1}) 3047 (NH); 2926; 2854; 1705 (C=O); 1694; 1507; 1263; 1161.

Masse (IC, NH_3) 262 (MH^+); 279 (MNH_4^+).

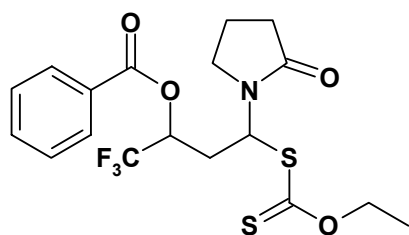
Pf 110°C (acétate d'éthyle - éther de pétrole).

2.6.2. Dérivés de la trifluoroalanine

2.6.2.1. Addition radicalaire

Benzoic acid 3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-1-trifluoromethyl-propyl ester

II-39



$C_{18}H_{20}F_3NO_4S_2$

$M = 435,49 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (0,92 mmol) de xanthate **II-12** et 125 μL (1,16 mmol) de vinyl-pyrrolidin-2-one dans 2 ml de 1,2-dichloroéthane. La réaction est terminée après addition de 10% de DLP et 3h de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle – éther de pétrole 5/5).

Produit : Huile jaune pâle instable conduisant à l'énamide **II-51**.

Rendement : 68% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

Premier diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) 1,45 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 2,01-2,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,31 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CO); 2,51-2,62 (m, 1H, $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2$); 2,91-2,99 (m, 1H, $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2$); 3,31-3,49 (m, 2H, CH_2N); 4,72 (q, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3CH_2); 5,01-5,09 (m, 1H, CF_3CH); 5,95 (dd, $J_1 = 4,4 \text{ Hz}$, $J_2 = 12,0 \text{ Hz}$, 1H, CHS); 7,45 (t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}); 7,65 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 8,17 (d, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 16,5 (CH_3CH_2); 18,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 29,5 (CH_2CO); 30,1 ($\text{CF}_3\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2$); 31,2 (CH_2N); 47,1 (CHS); 68,7 (q, $J = 42 \text{ Hz}$, CF_3CH); 70,6 (CH_2CH_3); 124,3 (q, $J = 283 \text{ Hz}$, CF_3); 127,4 (C_{qAr}); 128,7 (2CH_{Ar}); 130,1 (2CH_{Ar}); 135,8 (CH_{Ar}); 164,9 (OC=O); 175,6 (NC=O); 211,3 (C=S).

IR (ν , cm^{-1}) 2982; 1739 (C=O); 1710; 1405; 1260; 1109; 1047. (CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 436 (MH^+); 452 (MNH_4^+).

Deuxième diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) 1,45 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 1,53-1,99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,12 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CO); 2,28-2,39 (m, 1H, $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2$); 2,39-2,45 (m, 1H, $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2$); 3,51-3,58 (m, 2H, CH_2N); 4,72 (q, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3CH_2); 5,62-5,73 (m, 1H, CF_3CH); 5,98-6,03 (m, 1H, CHS); 7,45 (t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}); 7,65 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 8,17 (d, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}).

$J = 6,7$ Hz, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 16,3 (CH_3CH_2); 17,1 ($CH_2CH_2CH_2$); 29,3 (CH_2CO); 30,0 ($CF_3CH(OAc)CH_2$); 31,0 (CH_2N); 46,3 (CHS); 67,4 (q, $J = 42$ Hz, CF_3CH); 70,6 (CH_2CH_3); 124,3 (q, $J = 283$ Hz, CF_3); 126,3 (C_{qAr}); 128,3 ($2CH_{Ar}$); 129,8 ($2CH_{Ar}$); 133,4 (CH_{Ar}); 164,5 ($OC=O$); 175,1 ($NC=O$); 210,0 ($C=S$).

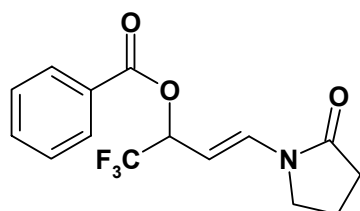
IR (ν , cm^{-1}) 2985; 1742 ($C=O$); 1712; 1405; 1254; 1111; 1049.
(CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 436 (MH^+); 452 (MNH_4^+).

2.6.2.2. Modification de l'adduit

Benzoic acid (Z)-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-1-trifluoromethyl-allyl ester

II-51



$C_{15}H_{14}F_3NO_3$

$M = 313,28$ g.mol⁻¹

Réaction : Une solution du xanthate **II-12** (170 mg, 0,39 mmol) dans 5 ml de chlorobenzène est portée au reflux pendant 2h. Le brut réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).

Produit : Huile jaune pâle.

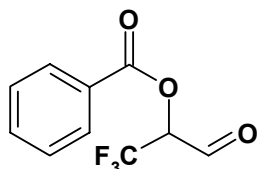
Rendement : Quantitatif.

RMN¹H (δ , ppm) 2,21 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,54 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H, CH_2CO); 3,58 (q, $J = 8,2$ Hz, 2H, CH_2N); 5,02 (dd, $J_1 = 14,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, $CH=CHN$); 5,99 (quint, $J = 7,8$ Hz, 1H, CF_3CH); 7,47 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H, $CH=CHN$); 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $2H_{Ar}$); 7,61 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H, $1H_{Ar}$); 8,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, $2H_{Ar}$).

RMN¹³C (δ , ppm) 17,4 ($CH_2CH_2CH_2$); 31,9 (CH_2CO); 44,8 (CH_2N); 70,6 (q, $J = 32$ Hz, CF_3CH); 99,1 ($CH=CHN$); 122,3 (q, $J = 280$ Hz, CF_3); 127,5 (CH_{Ar}); 128,8 ($2CH_{Ar}$); 129,9 ($2xCH_{Ar}$); 132,2 (C_{qAr}); 133,7 ($CH=CHN$); 164,4 ($C=O$); 173,7 ($C=O$).

IR (ν , cm^{-1}) 2982; 1736 ($C=O$); 1708; 1661; 1452; 1400; 1262; 1186; 1141; 1109; 1048.
(CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 314 (MH^+); 330 (MNH_4^+).

2.6.2.3. Obtention de dérivé de l'acide trifluorolactique**Benzoic acid 2,2,2-trifluoro-1-formyl-ethyl ester****II-85** $C_{10}H_7F_3O_3$ $M = 232,16 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

Une solution de l'adduit **II-51** (200 mg, 0,64 mmol) dans 40 mL de dichlorométhane est portée à -78°C sous atmosphère d'oxygène. Durant 5 minutes, la solution est soumise à un courant d'ozone ; l'atmosphère d'oxygène est rétabli lorsque la solution devient bleue nuit. Après 5 minutes sous atmosphère d'oxygène, la solution redevient limpide et 70 μL (0,95 mmol) de diméthylsulfure est ajouté, sous atmosphère d'azote, toujours à -78°C . Le brut réactionnel est ramené très doucement à température ambiante ; après 12h de réaction, le mélange est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).

Produit :

Cristaux blancs.

Rendement :

61%.

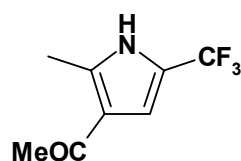
RMN¹H (δ , ppm) 5,81 (q, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 1H, CF_3CH); 7,49 (t, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}); 7,72 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 8,05 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}); 9,71 (s, 1H, CHO).

RMN¹³C (δ , ppm) 74,3 (q, $J = 29 \text{ Hz}$, CF_3CH); 120,2 (q, $J = 281 \text{ Hz}$, CF_3); 127,4 (C_{qAr}); 129,1 (2x CH_{Ar}); 130,3 (2x CH_{Ar}); 134,5 (CH_{Ar}); 164,4 (C=O); 188,6 (HC=O).

IR (ν , cm^{-1}) 2983; 2335; 1691 (C=O); 1263.
(CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 233 (MH^+).

Pf 115°C (éther de pétrole).

2.6.3. Formation de dérivés pyrroles et diazoles**1-(2-Methyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrrol-3-yl)-ethanone****II-88** $C_8H_9F_3NO$ $M = 192,16 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Une solution de l'adduit **II-50** (200 mg, 0,79 mmol) dans 40 mL de dichlorométhane est portée à -78°C sous atmosphère d'oxygène. Durant 5 minutes, la solution est soumise à un courant d'ozone; l'atmosphère d'oxygène est rétabli lorsque la solution devient bleue nuit. Après 5 minutes sous atmosphère d'oxygène, la solution redevient limpide et 207 mg (0,8 mmol) de triphénylphosphine est ajouté, sous atmosphère d'azote, toujours à -78°C. Le brut réactionnel est ramené très doucement à température ambiante ; après 12h de réaction, le mélange est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est dissout dans 10 mL d'éthanol ; 98 µL (0,95 mmol) d'acétylacétone puis quelques gouttes de pipéridine sont ajoutés goutte à goutte à la solution, sous azote, à température ambiante ; 1 mL d'acide trifluoroacétique est enfin ajouté à la solution, goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation pendant 1h à température ambiante avant d'être porté au reflux de l'éthanol durant 48h. Finalement, la solution est refroidie à température ambiante, concentrée sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée une fois à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée, puis concentrée à nouveau sous pression réduite avant d'être purifiée.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 52%.

RMN¹H (δ, ppm) 2,49 (s, 3H, COCH₃); 2,56 (s, 3H, CH₃); 6,89 (s, 1H, CH=); 8,51 (s, 1H, NH).
(CDCl₃, 400 MHz)

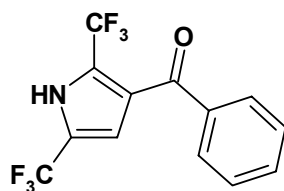
RMN¹³C (δ, ppm) 14,3 (CH₃); 28,8 (CH₃CO); 112,4 (CH=); 118,7 (q, J= 40 Hz, CCF₃);
(CDCl₃, 100 MHz) 122,4 (q, J= 280 Hz, CF₃); 125,0 (C=C); 137,9 (C=C); 195,3 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹) 3446 (NH); 2926; 1674; 1586; 1276; 1245; 1187; 1167.
(CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 192 (MH⁺); 209 (MNH₄⁺).

(2,5-Bis-trifluorométhyl-1H-pyrrol-3-yl)-phenyl-methanone

II-89



C₁₃H₇F₆NO

M= 307,20 g.mol⁻¹

Réaction : Une solution de l'adduit **II-50** (200 mg, 0,79 mmol) dans 40 mL de dichlorométhane est portée à -78°C sous atmosphère d'oxygène. Durant 5 minutes, la solution est soumise à un courant d'ozone; l'atmosphère d'oxygène est rétabli lorsque la solution devient bleue nuit. Après 5 minutes sous atmosphère d'oxygène, la solution redevient limpide et 207 mg de triphénylphosphine est ajouté, sous atmosphère d'azote, toujours à -78°C. Le brut réactionnel est ramené très doucement à température ambiante ; après 12h de réaction, le mélange est concentré sous pression

réduite. Le brut réactionnel est dissout dans 10 mL d'éthanol ; 205 mg (0,95 mmol) 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione puis quelques gouttes de pipéridine sont ajoutés goutte à goutte à la solution, sous azote, à température ambiante ; 1 mL d'acide trifluoroacétique est enfin ajouté à la solution, goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation pendant 1h à température ambiante avant d'être porté au reflux de l'éthanol durant 72h. Finalement, la solution est refroidie à température ambiante, concentrée sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée une fois à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée, puis concentrée à nouveau sous pression réduite avant d'être purifiée.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane – méthanol 9,8/0,2).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 48%.

RMN¹H (δ , ppm) 6,78 (s, 1H, **CH=**); 7,31 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, **H_{Ar}**); 7,47 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H, **H_{Ar}**); 8,55 (s, 1H, **NH**).

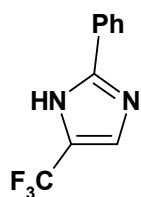
RMN¹³C (δ , ppm) 113,7 (**CH=**); 117,5 (q, $J = 31$ Hz, **CCF₃**); 118,8 (q, $J = 32$ Hz, **CCF₃**); 122,4 (q, $J = 280$ Hz, **CF₃**); 124,3 (q, $J = 280$ Hz, **CF₃**); 126,4 (**CH_{Ar}**); 129,1 (2x**CH_{Ar}**); 129,7 (**CH_{Ar}**); 131,5 (**C_{qAr}**); 137,9 (**C=C**); 195,5 (**C=O**).

IR (ν , cm⁻¹) 3444 (NH); 2932; 1677; 1588; 1279; 1247; 1184; 1163.

Masse (IC, NH₃) 308 (MH⁺); 325 (MNH₄⁺).

2-Phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazole

II-90



C₁₀H₇F₃N₂

M = 212,18 g.mol⁻¹

Réaction : Une solution de l'adduit **II-50** (200 mg, 0,79 mmol) dans 40 mL de dichlorométhane est portée à -78°C sous atmosphère d'oxygène. Durant 5 minutes, la solution est soumise à un courant d'ozone; l'atmosphère d'oxygène est rétabli lorsque la solution devient bleue nuit. Après 5 minutes sous atmosphère d'oxygène, la solution redevient limpide et 207 mg de triphénylphosphine est ajouté, sous atmosphère d'azote, toujours à -78°C. Le brut réactionnel est ramené très doucement à température ambiante ; après 12h de réaction, le mélange est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est dissout dans 10 mL de *tert*-butanol ; 148 mg (0,95 mmol) de benzamidine hydrochloride hydrate puis quelques gouttes de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte à la solution, sous azote, à température ambiante. Le mélange est laissé sous agitation pendant 1h à température ambiante avant d'être porté au reflux du *tert*-butanol durant 48h. Finalement, la solution est refroidie à température

ambiante, concentrée sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée une fois à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée, puis concentrée à nouveau sous pression réduite avant d'être purifiée.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle – éther de pétrole 8/2).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 41%.

RMN¹H (δ , ppm) 6,98 (s, 1H, **CH=**); 7,38-7,45 (m, 2H, H_{Ar}); 7,48–7,54 (m, 3H, H_{Ar}); 8,55 (CDCl₃, 400 MHz) (s, 1H, **NH**).

RMN¹³C (δ , ppm) 115,9 (**CH=**); 118,5 (q, $J= 35$ Hz, **CCF₃**); 123,7 (q, $J= 283$ Hz, **CF₃**); (CDCl₃, 100 MHz) 126,7 (**CH_{Ar}**); 129,0 (2x**CH_{Ar}**); 129,5(2x**CH_{Ar}**); 131,8 (**C_{qAr}**); 141,7 (**N=C**).

IR (ν , cm⁻¹) 3448 (NH); 2930; 1573; 1281; 1251; 1173; 1157. (CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 213 (MH⁺); 230 (MNH₄⁺).

2.7. Synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés

2.7.1. Additions radicalaires

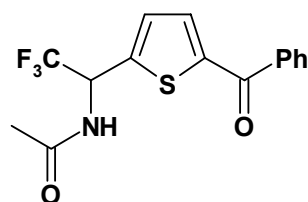
Mode opératoire général :

Une solution d'hétérocycle (n mmol) et de xanthate ($1,2n$ mmol) dans le 1,2-dichloroéthane ($2n$ mL) est portée au reflux sous argon pendant quelques minutes avant d'y ajouter du peroxyde de lauroyle (DLP) à raison de 20 mol% / n toutes les 90 min. Une fois l'hétérocycle entièrement consommé, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Référence : Osornio, Y. M. ; Cruz-Almanza, R. ; Jiménez-Montaño, V. ; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.

N-[1-(5-Benzoyl-thiophen-2-yl)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-acetamide

II-91



$C_{15}H_{12}F_3NO_2S$

$M = 327,33 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (2,12 mmol) de 2-benzoylthiophène et 666 mg (2,56 mmol) de xanthate **II-07** dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 120% de DLP (1,01 g) et 10h de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile marron

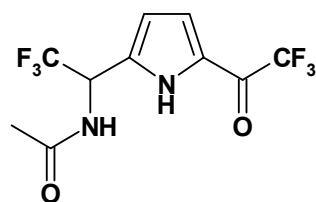
Rendement : 22%

RMN¹H (δ , ppm) 2,19 (s, 3H, CH_3); 6,33 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H, CF_3CH); 6,91-7,10 (s, 1H, NH); 7,15 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, $CH=CS$); 7,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, $CH=CS(C=O)$); 7,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,50-7,58 (m, 3H, H_{Ar}); 6,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 22,5 (CH_3); 50,3 (q, $J = 32,8$ Hz, CF_3CH); 123,5 (q, $J = 280$ Hz, CF_3); 127,5 ($2 \times C_{Ar}$); 128,3 ($2 \times C_{Ar}$); 128,8 (C_{Ar}); 132,4 (C_{qAr}); 134,5 ($C=CS$); 136,9 ($C=CS$); 143,6 (C_{q-S}); 143,8 (C_{q-S}); 169,9 ($NHC=O$); 187,9 ($PhC=O$).

IR (ν , cm^{-1}) 3500; 3100; 1710 ($C=O$); 1630; 1510; 1320; 1280; 1130. (CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 328 (M); 345 (MNH_4^+).

N*-[1-(5-Acetyl-1*H*-pyrrol-2-yl)- 2,2,2-trifluoro-ethyl]-acetamide*II-92** $C_{10}H_8F_6N_2O_2$ $M = 302,18 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 1 g (6,13 mmol) de 2,2,2-Trifluoro-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)-éthanone et 666 mg (7,36 mmol) de xanthate **II-07** dans le 1,2-dichloroéthane (12 mL). La réaction est terminée après addition de 120% de DLP (2,93 g) et 10h de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Cristaux blancs

Rendement : 57%

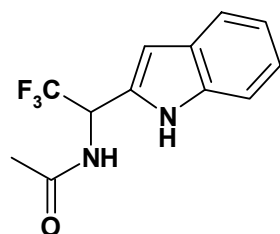
RMN¹H (δ , ppm) 1,97 (s, 3H, CH_3); 6,03 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H, CF_3CH); 6,63 (sl, 1H, NH); 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, $CH=$); 8,3 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, $CH=$); 12,0 (sl, 1H, NH).

RMN¹³C (δ , ppm) 20,5 (CH_3); 47,5 (q, $J = 33,5$ Hz, CF_3CH); 112,0 ($C=C-N$); 112,3 ($C=C-N$); 119,9 (q, $J = 281$ Hz, CF_3); 124,3 (q, $J = 280$ Hz, CF_3); 125,3 ($C=C-N$); 128,0 ($C=C-N$); 169,2 (q, $J = 33,0$ Hz, $CF_3C=O$); 170,4 ($NHC=O$).

IR (ν , cm^{-1}) 2954; 2925; 2854; 1773 ($C=O$); 1726 ($NC=O$); 1503; 1462; 1263. (CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 303 (MH^+); 320 (MNH_4^+).

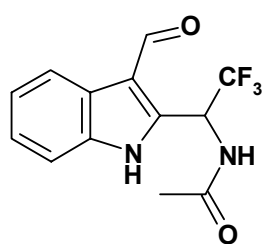
Pf 194°C (acétate d'éthyle – éther de pétrole).

N*-[1-(1*H*-Indol-2-yl)- 2,2,2-trifluoro-ethyl]-acetamide*II-93** $C_{12}H_{11}F_3N_2O_1$ $M = 256,23 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 63 mg (0,54 mmol) d'indole et 170 mg (0,65 mmol) de xanthate **II-07** dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 120% de DLP (312 mg) et 10h de reflux.

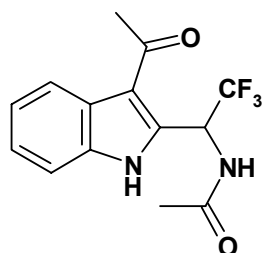
Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit :	Cristaux jaune clair
Rendement :	46%
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2,15 (s, 3H, CH ₃); 6,01 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H, CF ₃ CH); 6,57 (dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, 1H, CH =C-N); 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H _{Ar}); 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H _{Ar}); 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H _{Ar}); 7,61 (d $J = 7,6$ Hz, 1H, H _{Ar}); 8,88 (s, 1H, NH).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	29,3 (CH ₃); 49,5 (q, $J = 32$ Hz, CF ₃ CH); 110,8 (CH =C-N); 120,6 (2x C _{Ar}); 121,8 (2x C _{qAr}); 122,8 (2x C _{Ar}); 124,3 (q, $J = 278$ Hz, CF ₃); 135,8 (CH =C-N); 170,1 (NHC =O).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3482 (NH); 2927; 2854; 2335; 1736 (NC =O); 1704; 1495; 1455; 1371; 1285; 1155; 1051; 996.
Masse (IC, NH ₃)	257 (MH ⁺); 274 (MNH ₄ ⁺).
Pf	210°C (acétate d'éthyle – éther de pétrole).

N-[2,2,2-Trifluoro-1-(3-formyl-1*H*-indol-2-yl)-ethyl]-acetamide**II-94**C₁₃H₁₁F₃N₂O₂M= 284,24 g.mol⁻¹

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,41 mmol) d'indole carboxaldehyde et 442 mg (1,69 mmol) de xanthate II-07 dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 120% de DLP (0,67 g) et 10h de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 3/7).
Produit :	Huile jaune
Rendement :	72%
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2,34 (s, 3H, CH ₃); 6,83 (quint, $J = 4,3$ Hz, 1H, CF ₃ CH); 7,21-7,23 (m, 1H, H _{Ar}); 7,50-7,58 (m, 2H, H _{Ar}); 7,62-7,67 (m, 1H, H _{Ar}); 10,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, NH) ; 10,35 (s, 1H, CHO) ; 12,1 (s, 1H, NH).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	21,7 (CH ₃ C =O); 49,6 (q, $J = 33,8$ Hz, CF ₃ CH); 112,6 (C _{Ar}); 117,9 (C _{Ar}); 123,2 (2x C _{Ar}); 124,3 (q, $J = 280$ Hz, CF ₃); 124,4 (C -CHO); 128,4 (C =C-N); 135,0 (C _q); 135,3 (C _q); 171,1 (HC =O); 185,6 (CH ₃ C =O).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3225 (NH); 2924; 2851; 1673; 1534; 1460; 1257; 1190; 1137.
Masse (IC, NH ₃)	285 (MH ⁺); 302 (MNH ₄ ⁺).

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	54,93	3,90
	Trouvé (%)	54,73	3,84

N*-[1-(3-Acetyl-1*H*-indol-2-yl)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-acetamide*II-95** $C_{14}H_{13}F_3N_2O_2$ $M = 298,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (2,51 mmol) d'acétylindole et 787 mg (3,01 mmol) de xanthate **II-07** dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 120% de DLP (1,19 g) et 10h de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Cristaux jaune orange

Rendement : 70%

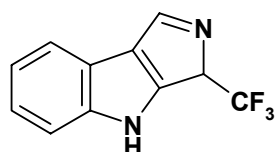
RMN¹H (δ , ppm) 2,27 (s, 3H, NC=OCH₃); 2,62 (s, 3H, C=OCH₃); 6,83 (quint, $J = 6,6$ Hz, 1H, CF₃CH); 7,33-7,38 (m, 2H, H_{Ar}); 7,54-7,59 (m, 1H, H_{Ar}); 7,95-7,99 (m, 1H, H_{Ar}); 10,01 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H, NH); 12,0 (sl, 1H, NH).

RMN¹³C (δ , ppm) 23,1 (C=OCH₃); 29,8 (NC=OCH₃); 49,7 (q, $J = 33,9$ Hz, CF₃CH); 110,1 (C_{qAr}); 117,3 (C_{Ar}); 120,3 (C_{qAr}); 121,5 (C_{Ar}); 122,8 (C_{Ar}); 123,5 (C_{Ar}); 123,6 (q, $J = 280$ Hz, CF₃); 131,5 (C_q); 171,4 (NC=O); 197,3 (C=O).

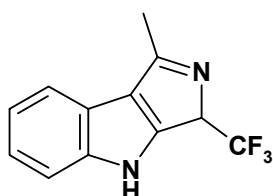
IR (ν , cm⁻¹) 3690; 3226; 2336; 1670; 1646; 1527; 1489; 1451; 1422; 1258; 1191; 1132.

Masse (IC, NH₃) 299 (MH⁺); 316 (MNH₄⁺).

Pf 225°C (acétate d'éthyle – dichlorométhane).

2.7.2. Transformation des adduits**3-Trifluoromethyl-3,4-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indole****II-96** $C_{11}H_7F_3N_2$ $M = 224,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

<u>Réaction</u> :	A une solution du composé II-94 (100 mg, 0,35 mmol) dans l'éthanol est ajouté, sous argon, de l'acide chlorhydrique concentré (1 mL) goutte à goutte, à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 jours. Après retour à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite, lavé à l'eau, puis à l'aide d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, repris à l'éther, séché, et concentré à nouveau sous pression réduite avant d'être purifié.
<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 4/6).
<u>Produit</u> :	Huile jaune
<u>Rendement</u> :	62%
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4,67 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H, CF ₃ CH); 6,62 (CH=); 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H _{Ar}); 7,19 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H _{Ar}); 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H _{Ar}); 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H _{Ar}); 8,51 (sl, 1H, NH).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	53,0 (q, $J = 31,3$ Hz, CF ₃ CH); 102,2 (C _q); 110,7 (C _q); 119,9 (CH=N); 120,2 (q, $J = 280$ Hz, CF ₃); 120,8 (2xC _{Ar}); 122,3 (2xC _{Ar}); 126,6 (C _q); 135,9 (C _q).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3466; 3061; 2927; 1699; 1456; 1266; 1162; 1124.
Masse (IC, NH ₃)	225 (MH ⁺); 242 (MNH ₄ ⁺).

1-Methyl-3-trifluoromethyl-3,4-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indole**II-97**C₁₂H₉F₃N₂M= 238,21 g.mol⁻¹

<u>Réaction</u> :	A une solution du composé II-95 (100 mg, 0,33 mmol) dans l'éthanol est ajouté, sous argon, de l'acide chlorhydrique concentré (1 mL) goutte à goutte, à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 3 jours. Après retour à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite, repris à l'éther, lavé à l'eau, puis à l'aide d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séché, et concentré à nouveau sous pression réduite avant d'être purifié.
<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 3/7).
<u>Produit</u> :	Huile jaune
<u>Rendement</u> :	49%

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2,18 (s, 3H, CH ₃); 4,68 (quint, $J = 6,8$ Hz, 1H, CF ₃ CH); 7,20-7,24 (m, 2H, H _{Ar}); 7,40-7,45 (m, 1H, H _{Ar}); 7,49-7,53 (m, 1H, H _{Ar}); 8,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, NH).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	31,5 (CH ₃); 54,3 (q, $J = 32,7$ Hz, CF ₃ CH); 102,5 (C _q); 110,3 (C _q); 112,7 (C=N); 121,7 (q, $J = 281$ Hz, CF ₃); 121,9 (2x C _{Ar}); 122,5 (2x C _{Ar}); 126,8 (C _q); 129,0 (C _q).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3454; 3048; 2932; 1667; 1453; 1246; 1152; 1111.
Masse (IC, NH ₃)	239 (MH ⁺); 256 (MNH ₄ ⁺).

CHAPITRE 3

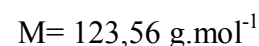
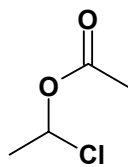
Mode opératoire général pour l'addition radicalaire :

Une solution de xanthate (n mmol) et d'oléfine (2n mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (2n mL) est portée au reflux sous argon pendant quelques minutes avant d'y ajouter du peroxyde de lauroyle (DLP) à raison de 5 mol% / n toutes les 90 min. Une fois le xanthate de départ entièrement consommé, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

3.1. Xanthate III-01

3.1.1. Synthèse du xanthate III-01

Acetic acid 1-chloro-ethyl ester	III-01a
----------------------------------	---------

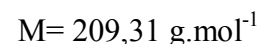
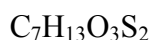
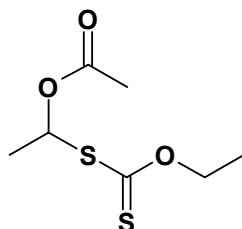


Référence : French, H. E.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, 646.

Réaction : Une solution d'acétaldéhyde (7,15 mL, 127 mmol) et de chlorure d'acétyle (4,5 mL, 63,6 mmol) est portée sous courant d'azote à 0°C. Après l'ajout en quantité catalytique de chlorure de zinc anhydre, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après 1h, la solution est concentrée sous pression réduite.

Produit : Huile marron.

Acetic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-ethyl ester	III-01
--	--------



Réaction : A une solution du composé chloré **III-01a** (500 mg, 4 mmol) dans l'éthanol (8 mL) est ajouté du sel d'éthylxanthogénate de potassium (788 mg, 4,8 mmol). Après 6h à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'eau, repris dans l'éther, séché avec MgSO_4 et concentré à nouveau.

sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement (sur les 2 étapes): 78%

RMN¹H (δ, ppm) 1,42 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CHCH₃); (CDCl₃, 400 MHz) 2,09 (s, 3H, COCH₃); 4,65 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 6,68 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH₃CH).

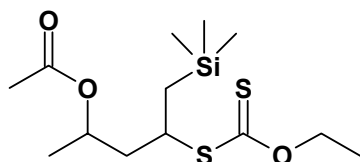
RMN¹³C (δ, ppm) 13,3 (CH₃CH₂); 19,6 (CH₃CO); 20,6 (CHCH₃); 69,8 (CH₂CH₃); 76,4 (CH₃CH); 163,2 (C=O); 210,0 (C=S).

IR (ν, cm⁻¹) 3480; 2985; 2898; 2867; 2440; 2067; 1869; 1759 (OC=O); 1442; 1369; (CCl₄) 1229 (C-O-C); 1036 (C=S); 934.

Masse (IC, NH₃) 210 (M-H⁺); 227 (MNH₄⁺).

3.1.2. Additions radicalaires

Acetic acid 3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-methyl-4-trimethylsilanyl-butyl ester **III-06**



C₁₃H₂₆O₃S₂Si

M= 322,56 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,96 mmol) de xanthate **III-01** et 460 μL (2,88 mmol) de triméthylsilane d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 30% de DLP (114 mg) et 9h de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 74% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

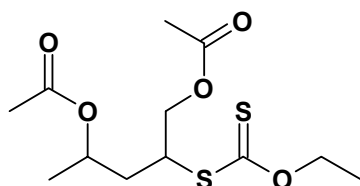
RMN¹H (δ, ppm) 0,05 (s, 4,5H, Si(CH₃)₃); 0,08 (s, 4,5H, Si(CH₃)₃); 0,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH₃CH); 0,93-1,12 (m, 2H, CH₂Si(CH₃)₃); 1,28 (t, $J = 6,7$ Hz, 6H, CH₂CH₃); 1,43-1,72 (m, 2H, CH₃CHCH₂); 2,16 (s, 1,5H, COCH₃); 2,18 (s, 1,5H, COCH₃); 3,72-3,79 (m, 0,5H, CHS); 3,81-3,88 (m, 0,5H, CHS); 4,62-4,48 (m, 2H, CH₃CH₂); 4,82-4,91 (m, 0,5H, CH₃CH); 4,93-5,04 (m, 0,5H, CH₃CH).

RMN¹³C (δ, ppm) -0,4 (1,5xSi(CH₃)₃); -0,5 (1,5xSi(CH₃)₃); 13,4 (CH₃CH₂); 19,5 (CH₃CH₂); 20,4 (CH₃); 22,1 (0,5xCH₃CO); 22,5 (0,5xCH₃CO); 23,8 (0,5xCH₂SiMe₃); 24,3 (0,5xCH₂SiMe₃); 42,6 (0,5xCH₂CHCH₃); 42,8

	(0,5xCH ₂ CHCH ₃); 44,5 (0,5xCHS); 45,1 (0,5xCHS); 68,2 (0,5xCH ₃ CH); 68,8 (0,5xCH ₃ CH); 69,0 (CH ₂ CH ₃); 169,7 (C=O); 213,3 (0,5xC=S); 213,8 (0,5xC=S).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	2929; 2872; 1737 (OC=O); 1457; 1371; 1219; 1143 (C-O-C); 1111; 1050 (C=S).
Masse (IC, NH ₃)	323 (MH ⁺); 340 (MNH ₄ ⁺).

Acetic acid 4-acetoxy-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-methyl-butyl ester

III-07

C₁₂H₂₀O₅S₂M= 308, 42 g.mol⁻¹

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,92 mmol) de xanthate III-01 et 414 μL (3,84 mmol) d'acétate d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (114 mg) et 4h30 de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	78% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/2)

Premier diastéréoisomère

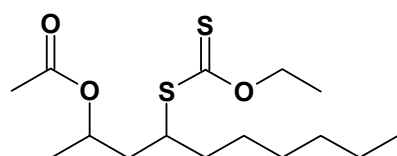
RMN¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,23 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H, CHCH ₃); 1,43 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,94-1,96 (m, 1H, CH ₃ CHCH ₂); 1,98-1,99 (m, 1H, CH ₃ CHCH ₂); 2,02 (s, 3H, COCH ₃); 2,09 (s, 3H, OCOCH ₃); 4,07-4,11 (m, 1H, CHS); 4,26-4,30 (m, 2H, CH ₂ OCOCH ₃); 4,68 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 5,04-5,12 (m, 1H, CH ₃ CH).
RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,4 (CH ₃ CH ₂); 19,7 (CHCH ₃); 20,4 (CH ₃ CO); 21,1 (CH ₃ CO); 28,9 (CH ₃ CHCH ₂); 29,3 (CH ₂ OCOCH ₃); 45,7 (CHS); 65,7 (CH ₂ CH ₃); 70,0 (CHCH ₃); 170,0 (C=O); 170,4 (C=O); 212,5 (C=S).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	2980; 2929; 1744 (OC=O); 1459; 1371; 1228 (C-O-C); 1048 (C=S); 860.
Masse (IC, NH ₃)	309 (MH ⁺); 326 (MNH ₄ ⁺).

Deuxième diastéréoisomère

RMN¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,23 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H, CHCH ₃); 1,48 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,73-1,78 (m, 2H, CH ₃ CHCH ₂); 2,07 (s, 3H, COCH ₃); 2,08 (s, 3H, OCOCH ₃); 4,06-4,16 (m, 1H, CHS); 4,27-4,30 (m, 2H, CH ₂ OCOCH ₃); 4,68 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 4,97-4,99 (m, 1H, CH ₃ CH).
---	---

RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,8 (CH ₃ CH ₂); 20,1 (CHCH ₃); 20,8 (CH ₃ CO); 21,0 (CH ₃ CO); 31,3 (CH ₃ CHCH ₂); 32,4 (CH ₂ OCOCH ₃); 60,1 (CHS); 68,5 (CH ₂ CH ₃); 70,1 (CHCH ₃); 170,3 (C=O); 170,6 (C=O); 212,5 (C=S).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	2980; 2937; 1742 (OC=O); 1444; 1371; 1236 (C-O-C); 1117; 1112; 1049 (C=S); 804.
Masse (IC, NH ₃)	309 (MH ⁺); 326 (MNH ₄ ⁺).

Acetic acid 3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-methyl-nonyl ester	III-08
--	---------------



C₁₅H₂₈O₃S₂

M= 320,52 g.mol⁻¹

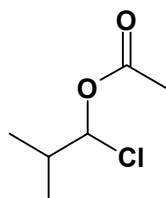
Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,92 mmol) de xanthate III-01 et 604 µL (3,84 mmol) de 1-octène dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 20% de DLP (153 mg) et 6h de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	71% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)
RMN¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	0,83 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,02-1,24 (m, 11H, 4CH ₂ + CHCH ₃); 1,25 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃); 1,53-1,57 (m, 2H, CH ₂); 1,67-1,69 (m, 2H, CH ₂); 1,85 (s, 1,5H, OCOCH ₃); 1,92 (s, 1,5H, OCOCH ₃); 3,58-3,62 (m, 0,5H, CHS); 3,68-3,70 (m, 0,5H, CHS); 4,46 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 4,86-4,93 (m, 1H, CH ₃ CH).
RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	12,3 (CH ₃ CH ₂); 13,4 (CH ₃ CH ₂ O); 19,4 (CH ₃ CH); 20,8 (CH ₃ CO); 28,3 (CH ₂); 28,7 (CH ₂); 29,1 (CH ₂); 34,5 (CH ₂); 39,9 (CH ₂); 47,3 (CH ₂ CHS); 47,7 (0,5xCHS); 47,9 (0,5xCHS); 67,9 (CH ₃ CH); 70,3 (OCH ₂ CH ₃); 169,6 (C=O); 213,5 (0,5xC=S); 213,5 (0,5xC=S).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	2929; 2856; 1738 (OC=O); 1458; 1371; 1240 (C-O-C); 1142; 1112; 1051 (C=S).
Masse (IC, NH ₃)	321 (MH ⁺) ; 338 (MNH ₄ ⁺).

3.2. Xanthate III-02

3.2.1. Synthèse du xanthate III-02

Acetic acid 1-chloro-2-methyl-propyl ester

III-02a

 $C_4H_8ClO_2$ $M = 123,56 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :

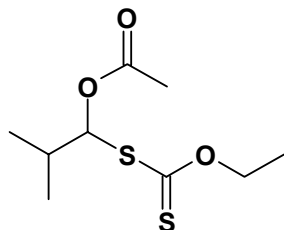
Une solution d'isobutyraldéhyde (15 mL, 164 mmol) et de chlorure d'acétyle (5,84 mL, 82 mmol) est portée sous courant d'azote à 0°C. Après l'ajout en quantité catalytique de chlorure de zinc anhydre, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après 1h, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite.

Produit :

Huile jaune.

Acetic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-methyl-propyl ester

III-02

 $C_9H_{16}O_3S_2$ $M = 236,35 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :

A une solution du composé chloré **III-02a** (1 g, 6,0 mmol) dans l'éthanol (8 mL) est ajouté du sel d'éthylxanthogénate de potassium (2,1 g, 12,0 mmol). Après 18h à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'eau, repris dans l'éther, séché avec $MgSO_4$ et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole).

Produit :

Huile jaune foncé.

Rendement :

73%

RMN¹H (δ , ppm) 1,05 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H, $2 \times CH_3$); 1,42 (t, $J = 5,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,09 (s, 3H, $COCH_3$); 2,11-2,21 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,59-4,67 (m, 2H, CH_3CH_2O); 6,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, CHS).

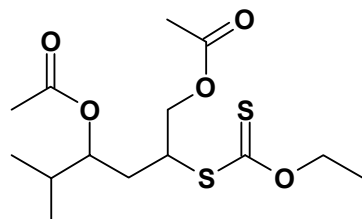
RMN¹³C (δ , ppm) 13,3 (CH_3CH_2O); 17,9 ($2 \times CH_3$); 32,4 ($CH(CH_3)_2$); 34,7 (CH_3CO); 69,8 (CH_2CH_3); 85,1 (CHS); 168,5 ($C=O$); 210,4 ($C=S$).

IR (ν , cm^{-1}) 2968; 2874; 1758 (OC=O); 1462; 1368; 1333; 1237 (C-O-C); 1147; (CCl₄) 1112; 1053 (C=S); 941.
Masse (IC, NH₃) 237 (MH⁺); 254 (MNH₄⁺).

3.2.2. Additions radicalaires

Acetic acid 4-acetoxy-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-isopropyl-butyl ester

III-09



C₁₄H₂₅O₅S₂

M = 336, 47 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,92 mmol) de xanthate **III-02** et 414 μL (3,84 mmol) d'acétate d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 25% de DLP (114 mg) et 4h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 79% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) 1,32-1,38 (m, 6H, CH(CH₃)₂); 1,49-1,61 (m, 3H, CH₂CH₃); 1,72-1,96 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,97-2,01 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2,02 (s, 3H, COCH₃); 2,09 (s, 3H, OCOCH₃); 3,84-3,99 (m, 2H, CHCH₂CH); 4,16-4,32 (m, 2H, CH₂OCOCH₃); 4,57 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 4,79-4,84 (m, 0,5H, CHS); 4,88-4,95 (m, 0,5H, CHS).

RMN¹³C (δ , ppm) 14,7 (CH₃CH₂); 20,3 (CH(CH₃)₂); 20,7 (CH₃CO); 20,9 (CH₃CO); 29,4 (CHCH₂CH); 29,6 (CH₂OCOCH₃); 32,6 (CH(CH₃)₂); 46,5 (CHS); 70,1 (CHOAc); 75,4 (CH₂CH₃); 170,6 (0,5xC=O); 170,7 (0,5xC=O); 179,7 (C=O); 213,0 (0,5xC=S); 213,1 (0,5xC=S).

IR (ν , cm^{-1}) 2961; 2927; 2854; 1747 (OC=O); 1710 (OC=O); 1465; 1371; 1263 (C-O-C); 1228; 1112; 1052 (C=S).

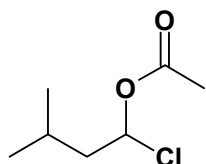
Masse (IC, NH₃) 337 (MH⁺); 354 (MNH₄⁺).

3.3. Xanthate III-03

3.3.1. Synthèse du xanthate III-03

Acetic acid 1-chloro-3-methyl-butyl ester

III-03a

 $C_7H_{13}ClO_2$ $M = 164,63 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :

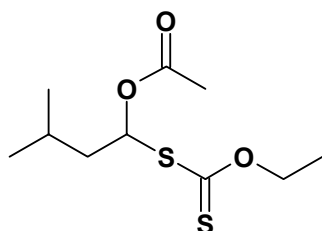
Une solution d'isovaléraldéhyde (10 mL, 93 mmol) et de chlorure d'acétyle (28 mL, 280 mmol) est portée sous courant d'azote à 0°C. Après l'ajout en quantité catalytique de chlorure de zinc anhydre, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après 1h, le résidu est concentré sous pression réduite.

Produit :

Huile jaune.

Acetic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3-methyl-butyl ester

III-03

 $C_{10}H_{18}O_3S_2$ $M = 250,38 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :

A une solution du composé chloré **III-03a** (1 g, 6,0 mmol) dans l'éthanol (8 mL) est ajouté du sel d'éthylxanthogénate de potassium (2,1 g, 12,0 mmol). Après 20h à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'eau, repris dans l'éther, séché avec $MgSO_4$ et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit :

Huile jaune foncé.

Rendement

75%

(sur les 2 étapes):

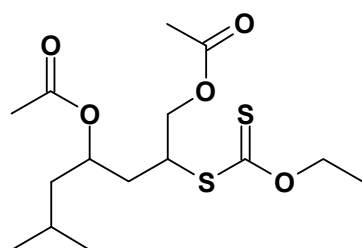
RMN¹H (δ , ppm)
($CDCl_3$, 400 MHz)

0,95 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 6H, $CH(CH_3)_2$); 1,42 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3); 1,69-1,77 (m, 2H, $CH_2CH(CH_3)_2$); 1,79-1,82 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$); 2,06 (s, 3H, $COCH_3$); 4,61-4,64 (m, 2H, CH_3CH_2O); 6,59 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, SCH).

RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,3 (CH ₃ CH ₂ O); 20,6 (2xCH ₃); 21,9 (CH(CH ₃) ₂); 24,8 (CH ₃ CO); 42,5 (CH ₂ CH(CH ₃) ₂); 69,8 (CH ₂ CH ₃); 79,3 (CHS); 169,1 (C=O); 210,2 (C=S).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	3484; 2954; 2438; 2279; 2121; 1746 (OC=O); 1468; 1370; 1291 (C-O-C); 1232; 1110; 1058 (C=S); 954.
Masse (IC, NH ₃)	191 (M-SC(=S)OEt); 251 (MH ⁺); 268 (MNH ₄ ⁺).

3.3.2. Additions radicalaires

Acetic acid 4-acetoxy-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-isobutyl-butyl ester	III-10
--	---------------



C₁₅H₂₆O₅S₂

M= 350, 50 g.mol⁻¹

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,92 mmol) de xanthate III-03 et 414 μL (3,84 mmol) d'acétate d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 5% de DLP (114 mg) et 1h30 de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	91% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/2)

Premier diastéréoisomère

RMN¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	0,96 (d, 6H, <i>J</i> = 6,0 Hz, CH(CH ₃) ₂); 1,31-1,37 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂); 1,38-1,47 (m, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,59-1,63 (m, 2H, (CH ₃) ₂ CHCH ₂); 1,97-1,99 (m, 2H, CHCH ₂ CH); 2,09 (s, 3H, COCH ₃); 2,13 (s, 3H, OCOCH ₃); 4,09-4,15 (m, 1H, CHS); 4,28 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H, CH ₂ OCOCH ₃); 4,62-4,68 (m, 2H, CH ₃ CH ₂); 5,12-5,14 (m, 1H, CHOAc).
RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,3 (CH ₃ CH ₂); 20,3 (1xCH(CH ₃) ₂); 20,8 (1xCH(CH ₃) ₂); 22,6 (CH ₃ CO); 24,2 (CH ₃ CO); 35,5 ((CH ₃) ₂ CHCH ₂); 36,1 (CH(CH ₃) ₂); 65,5 (CH ₂ OCOCH ₃); 70,2 (CHS); 84,5 (CH ₂ CH ₃); 119,8 (CHOAc); 169,9 (C=O); 170,3 (C=O); 212,6 (C=S).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	2958; 1743 (OC=O); 1468; 1443; 1367; 1231 (C-O-C); 1112; 1054 (C=S); 892.
Masse (IC, NH ₃)	351 (MH ⁺); 368 (MNH ₄ ⁺).

Deuxième diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) 0,93 (d, 6H, $J = 6,0$ Hz, CH(**CH**₃)₂); 1,31-1,37 (m, 1H, CH(**CH**₃)₂); (CDCl₃, 400 MHz) 1,49 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH₂**CH**₃); 1,60-1,64 (m, 2H, (CH₃)₂CHCH**CH**₂); 1,72-1,79 (m, 2H, CHCH₂CH); 2,05 (s, 3H, COCH₃); 2,09 (s, 3H, OCOCH₃); 4,08-4,18 (m, 1H, **CHS**); 4,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H, CH₂OCOCH₃); 4,64-4,67 (m, 2H, CH₃CH₂); 5,02-5,05 (m, 1H, CHOAc).

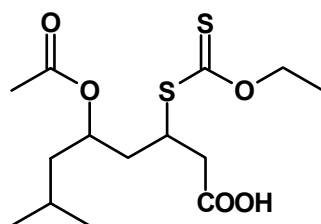
RMN¹³C (δ , ppm) 13,3 (CH₃CH₂); 20,3 (1xCH(**CH**₃)₂); 20,8 (1xCH(**CH**₃)₂); 22,6 (CH₃CO); 24,2 (CH₃CO); 35,5 ((CH₃)₂CHCH₂); 36,1 (CH(**CH**₃)₂); 65,5 (CH₂OCOCH₃); 70,2 (**CHS**); 84,5 (CH₂CH₃); 119,8 (CHOAc); 169,9 (C=O); 170,3 (C=O); 212,6 (C=S).

IR (ν , cm⁻¹) 2958; 2870; 1745 (OC=O); 1468; 1442; 1368; 1228 (C-O-C); 1112; (CCl₄) 1050 (C=S); 892.

Masse (IC, NH₃) 351 (MH⁺); 368 (MNH₄⁺).

5-Acetoxy-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-7-methyl-octanoic acid

III-11

C₁₄H₂₄O₅S₂M= 336, 47 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,62 mmol) de xanthate **III-03** et 272 μ L (3,24 mmol) d'acide but-3-énoïque dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (64 mg) et 3h de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 95% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) 0,81-0,93 (m, 6H, CH(**CH**₃)₂); 1,44-1,49 (m, 3H, CH₂**CH**₃); 1,49-1,69 (m, 3H, (CH₃)₂CHCH**CH**₂); 2,09 (s, 3H, COCH₃); 2,32-2,39 (m, 2H, CH₂COOH); 2,72-2,92 (m, 2H, CHCH₂CH); 4,58-4,68 (m, 2H, CH₃CH₂); 4,91-4,99 (m, 1H, **CHS**); 5,02-5,12 (m, 1H, CHOAc).

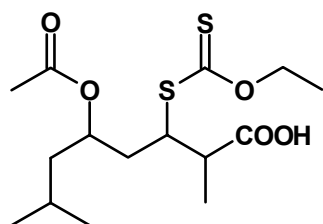
RMN¹³C (δ , ppm) 12,6 (CH₃CH₂); 18,5 (1xCH(**CH**₃)₂); 19,2 (1xCH(**CH**₃)₂); 22,5 (CH₃CO); 32,8 ((CH₃)₂CHCH₂); 33,7 (CH(**CH**₃)₂); 36,4 (CHCH₂CH); 42,2 (CH₂COOH); 68,9 (CHOAc); 69,5 (**CHS**); 71,0 (CH₂CH₃); 169,8 (C=O); 178,2 (C=O); 212,2 (C=S).

IR (ν , cm⁻¹) 3000 (COOH); 1709 (OC=O); 1467; 1414; 1370; 1231 (C-O-C); 1170; (CCl₄) 1144; 1112; 1053 (C=S); 1021; 934.

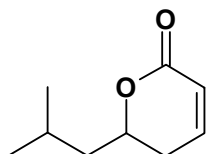
Masse (IC, NH₃) 337 (MH⁺); 354 (MNH₄⁺).

5-Acetoxy-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2,7-dimethyl-octanoic acid

III-12

 $C_{15}H_{26}O_5S_2$ $M = 350,50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,62 mmol) de xanthate III-03 et 338 mg (3,24 mmol) d'acide 2-méthyl-but-3-énoïque dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 40% de DLP (258 mg) et 12h de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	81% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/2)
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	0,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂); 1,49 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH ₂ CH ₃); 1,56-1,59 (m, 2H, (CH ₃) ₂ CHCH ₂); 1,89-1,92 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂); 1,97-1,99 (m, 2H, CHCH ₂ CH); 2,05 (d, $J = 4,4$ Hz, 1,5H, CHCH ₃); 2,07 (d, $J = 4,4$ Hz, 1,5H, CHCH ₃); 2,09 (s, 3H, COCH ₃); 3,01-3,05 (m, 1H, CH(CH ₃)COOH); 4,05-4,12 (m, 1H, OCH) 4,62-4,68 (m, 2H, CH ₃ CH ₂); 5,07-5,10 (m, 1H, CHS).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,8 (CH ₃ CH ₂); 22,3 (1xCH(CH ₃) ₂); 24,3 (1xCH(CH ₃) ₂); 25,0 (CH ₃ CO); 26,3 (CH ₃ CHCOOH); 32,0 (0,5x(CH ₃) ₂ CHCH ₂); 32,1 (0,5x(CH ₃) ₂ CHCH ₂); 33,7 (CH(CH ₃) ₂); 35,9 (0,5xCHCH ₂ CH); 36,8 (0,5xCHCH ₂ CH); 43,6 (0,5xCHCOOH); 43,7 (0,5xCHCOOH); 49,2 (0,5xCHOAc); 49,5 (0,5xCHOAc); 60,4 (CHS); 72,2 (0,5xCH ₂ CH ₃); 72,4 (0,5xCH ₂ CH ₃); 170,7 (C=O); 179,3 (COOH); 213,5 (0,5xC=S); 214,0 (0,5xC=S);
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3668 (COOH); 3510; 2959; 2934; 2871; 2258; 1708 (OC=O); 1465; 1373; 1248 (C-O-C); 1049 (C=S).
Masse (IC, NH ₃)	351 (MH ⁺); 368 (MNH ₄ ⁺).

3.3.3. Modification des adduits3.3.3.1. Obtention de δ lactones α - β insaturées**6-Isobutyl-5,6-dihydro-pyran-2-one****III-42** $C_9H_{14}O_2$ $M = 154, 21 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

A une solution de l'adduit **III-11** (100 mg, 0,29 mmol) dans l'éthanol (10 mL) est ajouté 1 mL d'acide chlorhydrique concentré (35%); la solution est portée au reflux de l'éthanol pendant 72h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée avec une solution saturée de carbonate de potassium; la phase organique est séchée sous $MgSO_4$ puis concentrée à nouveau sous pression réduite.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit :

Huile jaune pâle.

Rendement :

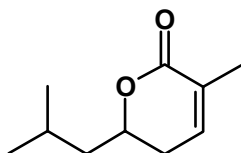
65%

RMN¹H (δ , ppm) 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$); 1,41-1,49 (m, 2H, $CH_2CH(CH_3)_2$); 1,89-1,92 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$); 2,22-2,27 (m, 2H, $CH_2-C=C$); 4,41 (qu, $J = 8,4$ Hz, 1H, OCH); 6,21-6,28 (m, 1H, $CHC=C$); 6,34-6,37 (m, 1H, $CHC=C$).

RMN¹³C (δ , ppm) 22,1 (1x $CH(CH_3)_2$); 22,9 (1x $CH(CH_3)_2$); 23,9 ($CH(CH_3)_2$); 30,2 ($(CH_3)_2CHCH_2$); 43,9 ($CHCH_2CH$); 76,4 (CHO); 137,4 ($CH=CH$); 139,0 ($CH=CH$); 166,4 ($OC=O$).

IR (ν , cm^{-1}) 1710 ($OC=O$); 1465; 1413; 1231; 1170; 1144; 1112; 1053; 939. (CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 155 (MH^+); 162 (MNH_4^+).

6-Isobutyl-3-methyl-5,6-dihydro-pyran-2-one**III-43** $C_{10}H_{16}O_2$ $M = 168, 24 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

A une solution de l'adduit **III-12** (100 mg, 0,29 mmol) dans l'éthanol (10 mL) est ajouté 1 mL d'acide chlorhydrique concentré (35%); la solution est portée au reflux de l'éthanol pendant 72h. Le mélange réactionnel est concentrée sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée avec une solution saturée de carbonate de potassium ; la phase organique

est séchée sous MgSO_4 puis concentrée à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 68%

RMN^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,41-1,49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,62-1,73 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,72 (s, 3H, $(\text{C}=\text{O})\text{CCH}_3$); 2,22-2,27 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$); 4,41 (q, $J = 8,4$ Hz, 1H, OCH); 6,34-6,37 (m, 1H, $\text{CHC}=\text{C}$).

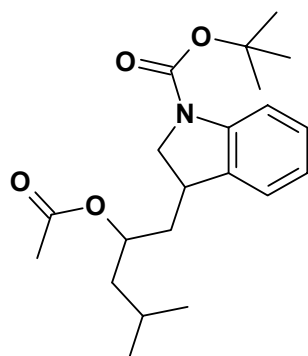
RMN^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 17,0 (CH_3); 22,1 ($1\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 22,9 ($1\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 23,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 30,2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$); 43,9 (CHCH_2CH); 76,4 (CHO); 128,4 ($\text{C}_q=\text{CH}$); 139,0 ($\text{CH}=\text{C}_q$); 166,2 ($\text{OC}=\text{O}$).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) 2959; 2870; 1726 ($\text{OC}=\text{O}$); 1368; 1154; 1134; 1113.

Masse (IC, NH_3) 169 (MH^+); 186 (MNH_4^+).

3.3.3.2. Addition et cyclisation radicalaire

3-(2-Acetoxy-4-methyl-pentyl)-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester	acid	tert-	III-15
--	-------------	--------------	---------------



$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$

$M = 361,49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 500 mg (2,01 mmol) de xanthate **III-03** et 560 mg (2,44 mmol) d'allyle aniline bocquée dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 100% de DLP (114 mg) et 20h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Solide blanc jaune.

Rendement : 68%

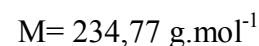
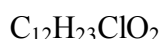
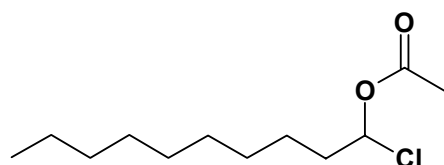
RMN^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 0,95 (d, 6H, $J = 6,0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,23 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$); 1,68-1,83 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$); 1,95-2,05 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,12 (s, 3H, COCH_3); 3,08-3,32 (m, 2H, CHCH_2CH); 3,42-3,69 (m, 2H, CH_2N); 5,13-5,18 (m, 1H, CHCH_2N); 5,20-5,24 (m, 1H, CHOCOCH_3); 7,11-

	7,13 (m, 1H, H_{Ar}); 7,16-7,19 (m, 1H, H_{Ar}); 7,27-7,29 (m, 2H, H_{Ar}).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	21,5 ($CH(CH_3)_2$); 22,3 ($CH(CH_3)_2$); 26,5 (CH_3CO); 28,2 ($((CH_3)_3C)$); 32,5 ($CHCH_2CH$); 41,8 ($((CH_3)_3C)$); 43,5 ($CH_2CH(CH_3)_2$); 70,3 ($CHOAc$); 116,5 (CH_{Ar}); 121,5 (C_{qAr}); 122,1 (2x CH_{Ar}); 122,3 (C_{qAr}); 127,5 (CH_{Ar}); 172,2 ($C=O$); 180,1 ($C=O$).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2927 ($C_{Ar}-H$); 2855; 1740 ($C=O$); 1709; 1602 ($C_{Ar}-C$); 1486; 1392; 1370; 1239; 1153; 1146; 1047.
Masse (IC, NH ₃)	362 (MH^+); 379 (MNH_4^+).
Pf	125°C (acétate d'éthyle – éther de pétrole).

3.4. Xanthate III-04

3.4.1. Synthèse du xanthate III-04

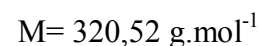
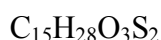
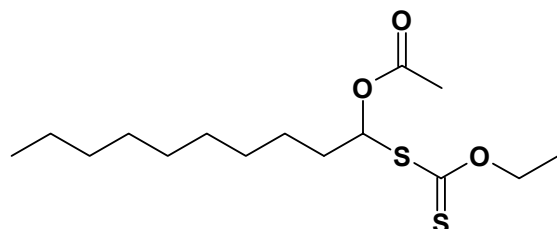
Acetic acid 1-chloro-decyl ester	III-04a
----------------------------------	---------



Réaction : Une solution de décanal (5,0 mL, 26,6 mmol) et de chlorure d'acétyle (5,7 mL, 79,8 mmol) est portée sous courant d'azote à 0°C. Après l'ajout en quantité catalytique de chlorure de zinc anhydre, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après 1h, le résidu est concentré sous pression réduite.

Produit : Huile marron.

Acetic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-decyl ester	III-04
--	--------



Réaction : A une solution du composé chloré **III-04a** dans l'éthanol (30 mL) est ajouté du sel d'éthylxanthogénate de potassium (5,1 g, 31,8 mmol). Après 12h à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'eau, repris dans l'éther, séché avec MgSO₄ et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement (sur les 2 étapes): 81%

RMN¹H (δ , ppm) 0,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,13-1,17 (m, 14H, $7\times\text{CH}_2$); 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,77-1,79 (m, 2H, CH_2CHOAc); 1,97 (s, 3H, COCH_3); 4,51-4,54 (m, 2H, CH_3CH_2); 6,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, AcOCH).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,2 (CH_3CH_2); 13,3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 20,4 (CH_3CO); 22,3 (CH_2); 24,9 (CH_2); 28,7 (CH_2); 28,8 (CH_2); 28,9 ($2\times\text{CH}_2$); 29,0 (CH_2); 31,4 (CH_2); 33,6 (CHS); 69,6 (CH_2CH_3); 80,4 (CHOAc); 168,8 (C=O); 209,9 (C=S).

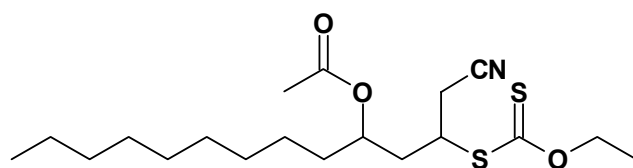
IR (ν , cm^{-1}) 2927; 2855; 1750 (OC=O); 1465; 1369; 1227 (C-O-C); 1112; 1052 (C=S); 1017; 961.

Masse (IC, NH_3) 321 (MH^+); 338 (MNH_4^+).

3.4.2. Additions radicalaires

Acetic acid 1-(3-cyano-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-propyl)-decyl ester

III-13



$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}_2$

$M = 387,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,62 mmol) de xanthate **III-04** et 60 μL (0,75 mmol) de cyanure d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 25% de DLP (60 mg) et 7h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

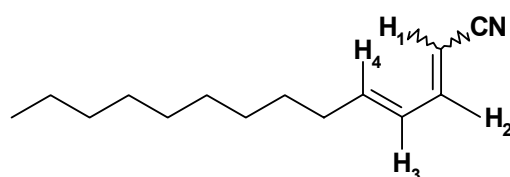
Rendement : 81% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) 0,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,17-1,33 (m, 14H, $7\times\text{CH}_2$); 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,54-1,66 (m, 2H, CH_2CHOAc); 2,01-2,09 (m, 2H, CHCH_2CH); 2,04 (s, 3H, COCH_3); 2,86-2,89 (m, 1H, CH_2CN); 2,96-2,99 (m, 1H, CH_2CN); 4,09-4,11 (m, 0,5H, CHS); 4,13-4,14 (m, 0,5H, CHS); 4,63-4,71 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,99-5,01 (m, 1H, CHOAc).

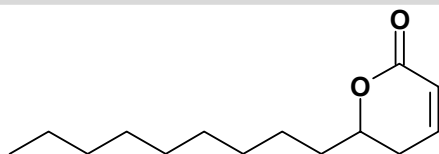
RMN¹³C (δ , ppm) 13,4 (CH_3CH_2); 13,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 20,7 (CH_3CO); 20,9 (CH_2); 22,3 (CH_2); 22,6 (CH_2); 24,0 (CH_2); 24,4 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,8 (CH_2); 28,7 (CH_2CHOAc); 28,9 (CH_2CHOAc); 29,1 ($0,5\times\text{CH}_2\text{CHS}$); 29,3 ($0,5\times\text{CH}_2\text{CHS}$); 36,2 ($0,5\times\text{CNCH}_2\text{CN}$); 36,4 ($0,5\times\text{CH}_2\text{CN}$); 42,7 ($0,5\times\text{CHS}$); 43,3 ($0,5\times\text{CHS}$); 70,2 (CHOAc); 70,6 (CH_2CH_3); 116,6 ($0,5\times\text{CN}$); 116,7 ($0,5\times\text{CN}$); 170,2 ($0,5\times\text{C=O}$); 170,7 ($0,5\times\text{C=O}$); 211,8

	(0,5xC=S); 211,9 (0,5xC=S).
IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4)	3047; 2982; 2927; 2855; 2359 (CN); 1740 (OC=O); 1715; 1422; 1263; 1234 (C-O-C); 1182; 1051 (C=S).
Masse (IC, NH_3)	388 (MH^+); 405 (MNH_4^+).

3.4.3. Transformation de l'adduit

(2E,4E)-Tetradeca-2,4-dienenitrile**III-24** $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}$ $M = 205,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Réaction :	A une solution d'adduit III-13 (200 mg, 0,52 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajoutée 93 μL (1,04 mmol) de DBU; la solution est maintenue à température ambiante durant 2h ; le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, repris dans l'éther, lavé avec du chlorure d'ammonium saturé. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 avant d'être concentré à nouveau sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	60% (mélange de deux diastéréoisomères E/Z 0,6/0,4).
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	0,89 (t, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 1,20-1,25 (m, 12H, 6 CH_2); 1,43-1,49 (m, 2H, CH_2); 2,10-2,18 (m, 2H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$); 5,13 (d, 0,4H, $J = 10,8 \text{ Hz}$, H_{1Z}); 5,23 (d, 0,6H, $J = 16,0 \text{ Hz}$, H_{1E}); 6,12 (dd, 0,4H, $J_1 = 4,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,8 \text{ Hz}$, H_{4Z}); 6,14 (dd, 0,4H, $J_1 = 4,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,1 \text{ Hz}$, H_{3Z}); 6,22 (dd, 0,6H, $J_1 = 14,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 6,8 \text{ Hz}$, H_{4E}); 6,55 (dt, 0,6H, $J_1 = 11,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,8 \text{ Hz}$, H_{3E}); 6,81 (dt, 0,4H, $J_1 = 10,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$, H_{2Z}); 6,93 (dd, 0,6H, $J_1 = 21,6 \text{ Hz}$, $J_2 = 10,8 \text{ Hz}$, H_{2E}).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	14,5 (CH_3CH_2); 21,3 (CH_2); 26,8 (CH_2); 28,3 (CH_2); 30,2 (4 CH_2); 31,5 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 98,2 (0,6xCH); 99,7 (0,4xCH); 112,5 (0,6xCN); 116,6 (0,4xCN); 120,5 (0,6xCH); 125,3 (0,4xCH); 142,3 (0,6xCH); 144,5 (0,4xCH); 151,8 (0,6xCHCN); 152,3 (0,4xCHCN).
IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4)	2956; 2927; 2855; 2217 (CN); 1641 (C=C); 1465; 1372; 1238; 1047; 989.
Masse (IC, NH_3)	206 (MH^+); 223 (MNH_4^+).

6-Nonyl-5,6-dihydro-pyran-2-one**III-38** $C_{14}H_{24}NO_2$ $M = 224,35 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : A une solution de l'adduit **III-13** (100 mg, 0,26 mmol) dans l'éthanol (5 mL) est ajouté 1 mL d'acide chlorhydrique concentré (35%); le résidu est portée au reflux de l'éthanol pendant 72h. La solution est concentrée sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée avec une solution saturée de carbonate de potassium ; la phase organique est séchée sous $MgSO_4$ puis concentrée à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

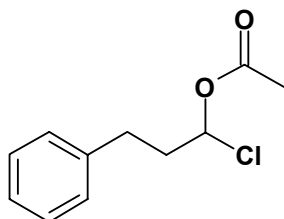
Rendement : 62%

RMN¹H (δ , ppm) 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,23-1,29 (m, 14H, 7 CH_2); 1,43-1,56 (m, 2H, $OCHCH_2$); 2,32-2,52 (m, 1H, $CHCH_2C=C$); 2,95-3,16 (m, 1H, $CHCH_2C=C$); 4,31-4,42 (m, 1H, OCH); 6,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, $COCH=CH$); 6,82-6,91 (m, 1H, $COCH=CH$).

RMN¹³C (δ , ppm) 14,1 (CH_3CH_2); 25,4 (CH_2); 28,3 (CH_2); 30,7 (CH_2); 34,3 (CH_2); 35,2 (CH_2); 41,8 (CH_2); 42,1 (CH_2); 77,3 ($=CCH_2CH$); 78,2 (CH_2CHO); 122,5 ($CH=CHCO$); 143,2 ($CH=CHCO$); 168,1 ($C=O$).

IR (ν , cm^{-1}) 2926; 2855; 1740 ($OC=O$); 1466; 1386; 1243; 1044.
(CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 225 (MH^+); 242 (MNH_4^+).

3.5. Xanthate III-053.5.1. Synthèse du xanthate III-05**Acetic acid 1-chloro-3-phenyl-propyl ester****III-05a** $C_{11}H_{13}ClO_2$ $M = 234,77 \text{ g.mol}^{-1}$

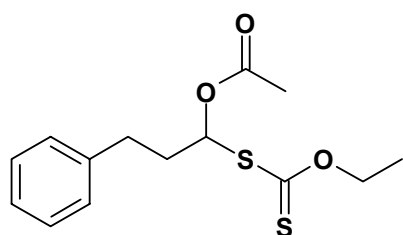
Réaction : Une solution d'hydrocinnamaldéhyde (5,0 mL, 37,9 mmol) et de chlorure d'acétyle (8,4 mL, 113,7 mmol) est portée sous courant d'azote

à 0°C. Après l'ajout en quantité catalytique de chlorure de zinc anhydre, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après 1h, le résidu est concentré sous pression réduite.

Produit : Huile marron.

Acetic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-decyl ester

III-05



$C_{14}H_{18}O_3S_2$

$M = 298,43 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : A une solution du composé chloré **III-05a** dans l'éthanol (35 mL) est ajouté du sel d'éthylxanthogénate de potassium (7,3 g, 45,4 mmol). Après 10h à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'eau, repris dans l'éther, séché avec $MgSO_4$ et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

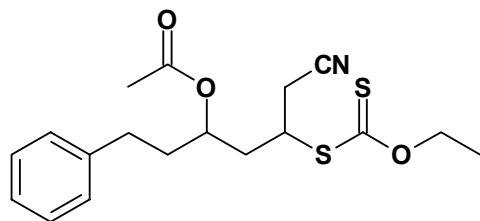
Rendement
(sur les 2 étapes): 75%

RMN¹H (δ , ppm) 1,39 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 2,07 (s, 3H, $COCH_3$); 2,18-2,29 (m, 2H, CH_2CHOAc); 2,74-2,79 (m, 2H, CH_2Ph); 4,62-4,66 (m, 2H, CH_3CH_2); 6,67 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 1H, $AcOCH$); 7,17-7,22 (m, 3H, H_{Ar}); 7,27-7,29 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,5 (CH_3CH_2O); 20,6 (CH_3CO); 24,9 (CH_2); 28,6 (CH_2); 33,9 (CHS); 69,3 (CH_2CH_3); 80,8 ($CHOAc$); 125,3 (2x CH_{Ar}); 126,3 (C_{qAr}); 127,5 (2x CH_{Ar}); 130,2 (CH_{Ar}); 168,6 ($C=O$); 209,9 ($C=S$).

IR (ν , cm^{-1}) 2930; 1750 ($OC=O$); 1357; 1230 (C-O-C); 1112; 1047 (C=S); 1017. (CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 299 (MH^+); 315 (MNH_4^+).

3.5.2. Addition radicalaire**Acetic acid 1-(3-cyano-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-propyl)-decyl ester****III-14** $C_{18}H_{23}NO_3S_2$ $M = 365,52 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,67 mmol) de xanthate **III-05** et 60 μL (0,75 mmol) de cyanure d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 25% de DLP (60 mg) et 7h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 80% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

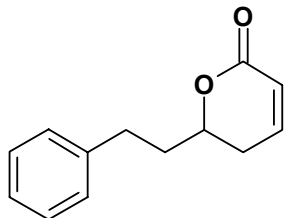
RMN¹H (δ , ppm) 1,45 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3); 1,85-2,01 (m, 2H, CHCH_2CH); 2,08 (s, 1,5H, COCH_3); 2,10 (s, 1,5H, COCH_3); 2,12-2,16 (m, 2H, CH_2CHOAc); 2,66-2,71 (m, 2H, CH_2Ph); 2,87-2,90 (m, 1H, CH_2CN); 2,92-2,94 (m, 1H, CH_2CN); 3,97-4,00 (m, 0,5H, CHS); 4,08-4,18 (m, 0,5H, CHS); 4,63-4,67 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 5,01-5,12 (m, 0,5H, CHOAc); 5,12-5,17 (m, 0,5H, CHOAc); 7,12-7,27 (m, 3H, H_{Ar}); 7,28-7,39 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 24,0 (0,5x CH_3CO); 24,4 (0,5x CH_3CO); 29,1 (0,5x CH_2CHOAc); 29,3 (0,5x CH_2CHOAc); 31,0 (0,5x CH_2CHS); 31,1 (0,5x CH_2CHS); 35,4 (0,5x CH_2CN); 35,8 (0,5x CH_2CN); 36,3 (0,5x CH_2); 42,7 (0,5x CHS); 43,3 (0,5x CHS); 60,2 (CH_2CH_3); 70,4 (CHOAc); 116,6 (0,5x CN); 116,7 (0,5x CN); 125,9 (2x CH_{Ar}); 127,9 (2x CH_{Ar}); 128,1 (C_{qAr}); 128,2 (CH_{Ar}); 170,2 (0,5x C=O); 170,6 (0,5x C=O); 211,6 (0,5x C=S); 211,9 (0,5x C=S).

IR (ν , cm^{-1}) 3028; 2927; 2855; 2361 (CN); 1741 (OC=O); 1231; (C-O-C); 1051 (C=S).

Masse (IC, NH_3) 366 (MH^+); 382 (MNH_4^+).

3.5.3. Transformation de l'adduit

6-Nonyl-5,6-dihydro-pyran-2-one**III-41** $C_{13}H_{14}O_2$ $M = 202, 26 \text{ g.mol}^{-1}$

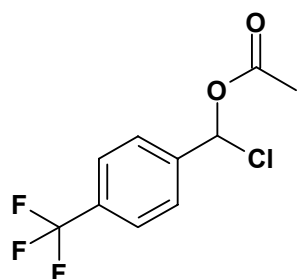
<u>Réaction</u> :	A une solution de l'adduit III-14 (100 mg, 0,27 mmol) dans l'éthanol (5 mL) est ajouté 1 mL d'acide chlorhydrique concentré (35%); le résidu est portée au reflux de l'éthanol pendant 72h. La solution est concentrée sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée avec une solution saturée de carbonate de potassium ; la phase organique est séchée sous $MgSO_4$ puis concentrée à nouveau sous pression réduite.
<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).
<u>Produit</u> :	Huile jaune pâle.
<u>Rendement</u> :	67%
RMN¹H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2,05-2,12 (m, 2H, $PhCH_2$); 2,41-2,58 (dd, $J_1 = 4,3 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,6 \text{ Hz}$, 2H, $CHCH_2C=C$); 2,75-2,85 (m, 2H, $OCHCH_2$); 3,10 (dd, $J_1 = 2,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, $COCH=CH$); 3,12-3,22 (m, 1H, OCH); 4,21-4,28 (m, 1H, $COCH=CH$); 7,18-7,25 (m, 3H, H_{Ar}); 7,23-7,35 (m, 2H, H_{Ar}).
RMN¹³C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	30,9 (CH_2); 37,3 (CH_2); 39,6 (CH_2); 40,8 (CHO); 77,8 ($CH=CHCO$); 78,7 ($CH=CHCO$); 126,2 (CH_{Ar}); 127,3 (2x CH_{Ar}); 128,4 (C_{qAr}); 128,7 (2x CH_{Ar}); 168,8 ($C=O$).
IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4)	2926; 1753 ($OC=O$); 1466; 1386; 1224.
Masse (IC, NH_3)	203 (MH^+); 220 (MNH_4^+).

3.6. Xanthate III-53

3.6.1. Synthèse de xanthate III-53

Acetic acid chloro-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methyl ester

III-52

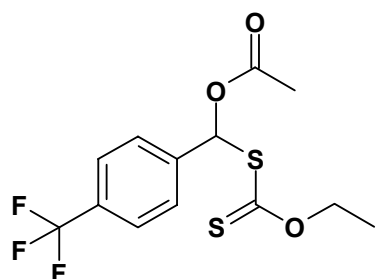
 $C_{10}H_8ClF_3O_2$ $M = 338,37 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :

Une solution de trifluorométhylbenzaldéhyde (1 g, 5,74 mmol) et de chlorure d'acétyle (1,23 mL, 17,2 mmol) est portée sous courant d'azote à 0°C. Après l'ajout en quantité catalytique de chlorure de zinc anhydre, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après 1h, le résidu est concentré sous pression réduite.

Acetic acid ethoxythiocarbonylsulfanyl-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methyl ester

III-53

 $C_{13}H_{13}F_3O_3S_2$ $M = 338,37 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :

A une solution du composé chloré **III-52** dans l'éthanol (10 mL) est ajouté du sel d'éthylxanthogénate de potassium (1,7 g, 10,6 mmol). Après 20h à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'eau, repris dans l'éther, séché avec $MgSO_4$ et concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit :

Huile jaune foncé.

Rendement

65%

(sur les 2 étapes):

RMN¹H (δ , ppm) 1,44 (t, $J = 5,4$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,21 (s, 3H, $COCH_3$); 4,64-4,72 (m, 2H, CH_2CH_2O); 7,27-7,28 (m, 1H, H_{Ar}); 7,50 (s, 1H, $CHOAc$); 7,63-7,68 (m, 2H, H_{Ar}); 7,66-7,71 (m, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 20,0 (CH_3CO); 70,5 (CH_2CH_3); 81,8 (CHS); 120,2 (q, (CDCl_3 , 100 MHz) $J = 280\text{Hz}$, CF_3); 122,5 (4x CH_{Ar}); 132,5 (C_{qAr}); 160,5 (q, $J = 38\text{ Hz}$, $\text{C}_{\text{qAr}}\text{CF}_3$); 165,8 (C=O); 208,1 (C=S).

IR (ν , cm^{-1}) 2987 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$); 2819; 2729; 1764 (OC=O); 1711; 1614 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}$); 1596; (CCl_4) 1449; 1368; 1322; 1168; 1058 (C=S); 981.

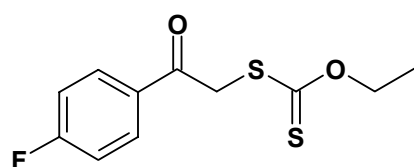
Masse (IC, NH_3) 339 (MH^+); 356 (MNH_4^+).

3.7. Xanthate III-27

3.7.1. Synthèse du xanthate III-27

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester

III-27



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_2\text{S}_2$

$M = 258,34\text{ g.mol}^{-1}$

Références:

Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, 41, 9815. Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 24, 2618. Campagne, E. J. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1708.

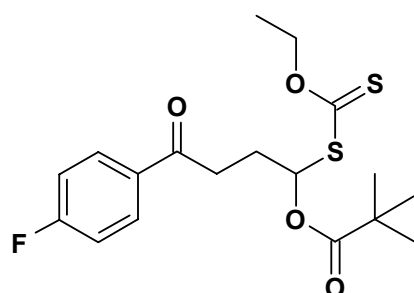
Réaction :

La synthèse du xanthate a été réalisée d'après le mode opératoire cité dans les références ci-dessus et a déjà été décrit dans plusieurs thèses précédentes, du laboratoire.

3.7.2. Additions radicalaires

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-butyl ester

III-28



$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FO}_4\text{S}_2$

$M = 386,53\text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :

Effectuée selon le mode opératoire général avec 1 g (3,87 mmol) de xanthate **III-27** et 1,15 mL (7,77 mmol) de pivalate de vinyle dans le 1,2-dichloroéthane (8 mL). La réaction est terminée après addition de 10% de DLP (154 mg) et 3h de reflux.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 92%

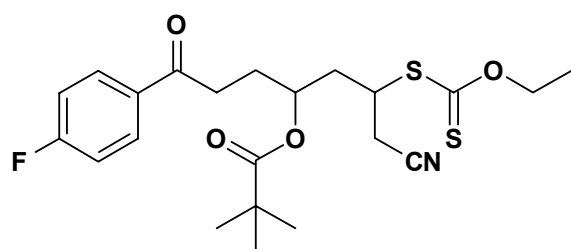
RMN¹H (δ , ppm) 1,22 (s, 9H, 3CH₃); 1,28-1,44 (m, 3H, CH₂CH₃); 2,38-2,44 (m, 2H, (CH₂); 3,09-3,13 (m, 2H, CH₂); 4,61-4,68 (m, 2H, CH₃CH₂); 6,72 (t, J = 6,8 Hz, 1H, CHS); 7,13 (t, J = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,97 (dd, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 3,2 Hz, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 18,2 (CH₃CH₂); 26,2 (3CH₃); 28,2 (CH₂); 34,1 (CH₂); 42,1 (C(CH₃)₃); 68,5 (CH₂CH₃); 78,7 (CHS); 113,5 (CH_{Ar}); 130,0 (CH_{Ar}); 132,1 (C_{qAr}); 162,8 (d, J = 263 Hz, C_{qAr}F); 175,6 (OC=O); 193,8; (C_{qAr}C=O); 210,5 (C=S).

IR (ν , cm⁻¹) 2979; 2934; 1738 (OC=O); 1692; 1599; 1507; 1478; 1274; 1235 (C-O-C); 1155; 1134; 1110; 1051 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 387 (MH⁺); 404 (MNH₄⁺).

2,2-Dimethyl-propionic acid 4-cyano-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-oxo-propyl]-butyl ester III-29



C₂₂H₂₈FNO₄S₂

M = 453, 60 g.mol⁻¹

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,03 mmol) de l'adduit A et 98 μ L (2,06 mmol) de cyanure d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 25% de DLP (102 mg) et 7h30 de reflux.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune pâle.

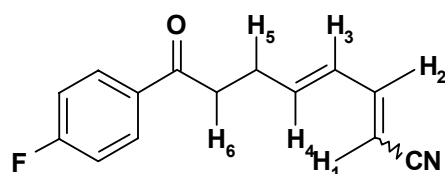
Rendement : 72% (2 diastereoisomères 1/0,6)

RMN¹H (δ , ppm) 1,23 (s, 5,4H, 3CH₃); 1,23 (s, 3,6H, 3CH₃); 1,45 (t, 3H, J = 6,8 Hz, CH₂CH₃); 2,01-2,18 (m, 2H, CH₂); 2,31-2,38 (m, 2H, CHOCH₂); 2,92-2,99 (m, 2H, CNCH₂); 3,21 (t, 2H, J = 7,2 Hz, C=OCH₂); 3,82-3,93 (m, 0,4H, SCH); 3,95-4,07 (m, 0,6H, SCH); 4,3 (m, 2H, CH₃CH₂); 4,55-4,68 (m, 0,6H, CHOCH₂); 5,09-5,17 (m, 0,4H, CHOCH₂); 7,11-7,16 (m, H_{Ar}); 7,91-8,08 (m, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,8 (CH₃CH₂); 23,2 (CH₂); 25,6 (CH₂); 27,5 (3CH₃); 38,5 (CH₂); 42,0 (0,6xCHOPiv); 42,1 (0,4xCHOPiv); 42,3 (C(CH₃)₃); 45,7 (0,6xCHS); 45,8 (0,4xCHS); 70,2 (0,6xCH₂CH₃); 70,3 (0,4xCH₂CH₃); 115,3 (CH_{Ar}); 115,5 (CH_{Ar}); 116,6 (0,6xCN); 116,7 (0,4xCN); 130,3 (CH_{Ar}); 130,4 (CH_{Ar}); 132,4 (0,4xC_{qAr}); 132,6 (0,6xC_{qAr}); 162,8 (d, J = 264 Hz, 0,4xC_{qAr}F); 162,9 (d, J = 264 Hz, 0,6xC_{qAr}F); 178,7 (0,6xOC=O); 178,8 (0,4xOC=O); 196,6 (0,6xC_{qAr}C=O); 196,7 (0,4xC_{qAr}C=O); 211,5

	(0,6xC=S); 211,6 (0,4xC=S).
IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4)	2981; 1729 (OC=O); 1691; 1599; 1507; 1410; 1264; 1235 (C-O-C); 1155; 1112; 1052 (C=S).
Masse (IC, NH_3)	454 (MH^+); 471 (MNH_4^+).

3.7.3. Transformation des adduits

(E)-8-(4-Fluoro-phenyl)-8-oxo-octa-2,4-dienenitrile**III-30** $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}$ $M = 229,26 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : A une solution d'adduit **III-29** (100 mg, 0,22 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajoutée 67 μL (0,44 mmol) de DBU ; la solution est maintenue à température ambiante durant 2h ; le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, repris dans l'éther, lavé avec du chlorure d'ammonium saturé. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 avant d'être concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 57% (mélange des deux diastéréoisomères (E) et (Z) 2/1)

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 2,71-2,89 (m, 1H, **H**₅); 3,12-3,25 (m, 2H, **H**₆); 5,33 (d, 0,4H, $J = 9,4 \text{ Hz}$, **H**_{1Z}); 5,42 (d, 0,6H, $J = 16,4 \text{ Hz}$, **H**_{1E}); 6,56 (dt, 0,4H, $J_1 = 6,9 \text{ Hz}$, $J_2 = 16,3 \text{ Hz}$, **H**_{4Z}); 6,72 (dt, 0,6H, $J_1 = 6,9 \text{ Hz}$, $J_2 = 16,3 \text{ Hz}$, **H**_{4E}); 7,12-7,23 (m, 3H, 2**H**_{Ar}+**H**₃); 7,75 (dd, 1H, $J_1 = 4,7 \text{ Hz}$, $J_2 = 9,3 \text{ Hz}$, **H**_{2E}); 7,81 (dd, 1H, $J_1 = 4,7 \text{ Hz}$, $J_2 = 5,4 \text{ Hz}$, **H**_{2Z}); 8,01-8,15 (m, 2H, **H**_{Ar}).

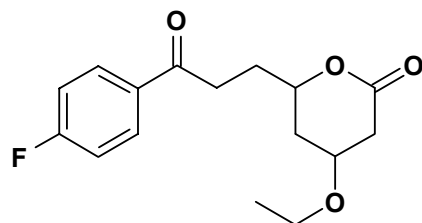
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 47,2 (0,4xCH₂); 47,3 (0,6xCH₂); 58,3 (0,4xCH₂); 58,4 (0,6xCH₂); 98,5 (0,4xCN); 98,7 (0,6xCN); 120,1 (CH_{Ar}); 120,2 (CH_{Ar}); 130,0 (CH_{Ar}); 130,2 (CH_{Ar}); 129,8 (0,4xCH=); 129,9 (0,6xCH=); 132,5 (0,4xCH=); 132,6 (0,6xCH=); 140,1 (0,4xCH=CHCN); 140,2 (0,6xCH=CHCN); 148,2 (C_q); 163,2 (d, $J = 263 \text{ Hz}$, 0,4xC_{qAr}F); 163,3 (d, $J = 263 \text{ Hz}$, 0,6xC_{qAr}F); 150,2 (0,4x=CHCN); 150,3 (0,6x=CHCN); 195,4 (C=O).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) 3690; 3605; 2984; 2253; 1599; 1264; 1236; 1156.

Masse (IC, NH_3) 230 (MH^+); 247 (MNH_4^+).

4-Ethoxy-6-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-oxo-propyl]-tetrahydro-pyran-2-one

III-46

 $C_{16}H_{19}FO_4$ $M = 294,33 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

A une solution de l'adduit **III-29** (100 mg, 0,22 mmol) dans l'éthanol (5 mL) est ajouté 1 mL d'acide chlorhydrique concentré (35%); la solution est portée au reflux de l'éthanol pendant 72h. le résidu est concentré sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée avec une solution saturée de carbonate de potassium ; la phase organique est séchée sous $MgSO_4$ puis concentrée à nouveau sous pression réduite.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit :

Huile jaune pâle.

Rendement :

40% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1).

RMN¹H (δ , ppm)
($CDCl_3$, 400 MHz)

1,32 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1,5H, OCH_2CH_3); 1,33 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1,5H, OCH_2CH_3); 1,71-1,78 (m, 1H, CH_2); 1,95-2,05 (m, 1H, CH_2); 2,12-2,21 (m, 1H, CH_2); 2,41-2,49 (m, 1H, CH_2); 2,71 (dd, $J_1 = 5,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 6,3 \text{ Hz}$, 1H, $CHOCH_2C=O$); 2,78 (dd, $J_1 = 5,1 \text{ Hz}$, $J_2 = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, $CHOCH_2C=O$); 3,91-3,99 (m, 0,5H, CHO); 4,01-4,12 (m, 0,5H, CHO); 4,21 (q, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2CH_3); 4,22 (q, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2CH_3); 4,58-4,63 (m, 1H, CHO); 6,99-7,12 (m, 2H, H_{Ar}); 7,37-7,42 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm)
($CDCl_3$, 100 MHz)

14,3 (OCH_2CH_3); 29,7 (CH_2); 35,8 (CH_2); 38,7 (CH_2); 40,4 (CH_2); 42,9 (CH_2); 43,9 (0,5x CHO); 45,1 (0,5x CHO); 52,4 (0,5x CHO); 52,9 (0,5x CHO); 60,7 (OCH_2CH_3); 115,7 (2x CH_{Ar}); 123,5 (C_{qAr}); 130,9 (2x CH_{Ar}); 138,1 (d, $J = 240 \text{ Hz}$, $C_{qAr}F$); 195,2 (Ph- $C=O$).

IR (ν , cm^{-1})
(CCl_4)

3690; 3605; 2929; 1736 ($C=O$); 1508; 1231; 1156.

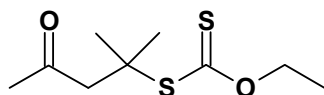
Masse (IC, NH_3)

295 (MH^+); 269 ($M-Et^+$).

3.8. Xanthate A83.8.1. Synthèse du xanthate A8

Dithiocarbonic acid (1,1-dimethyl-3-oxo-butyl) ester ethyl ester

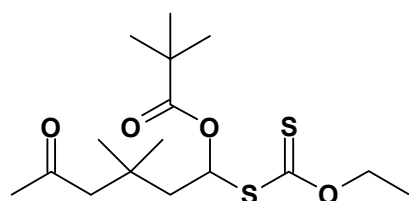
III-31

 $C_9H_{16}O_2S_2$ $M = 220,35 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence: Binot, G. ; Quiclet-Sire, B. ; Saleh, T. ; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 3, 382.
Réaction: La synthèse du xanthate **III-31** a été synthétisée selon le mode opératoire utilisé dans les références ci-dessus.

3.8.2. Additions radicalaires

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3,3-dimethyl-5-oxo-hexyl ester	III-32
--	---------------

C₁₆H₂₈FO₄S₂M= 348, 53 g.mol⁻¹

Réaction: Effectuée selon le mode opératoire général avec 1 g (4,51 mmol) de xanthate **III-31** et 790 µL (5,34 mmol) de pivalate de vinyle dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 7,5% de DLP (135 mg) et 4h30 de reflux.

Purification: Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit: Huile jaune pâle.

Rendement: 92%

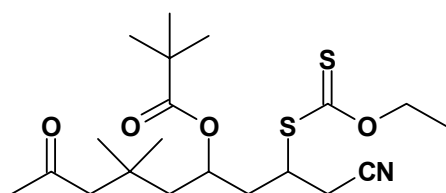
RMN¹H (δ, ppm) 1,07 (s, 3H, CH₃); 1,08 (s, 3H, CH₃); 1,22 (s, 9H, 3CH₃); 1,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H, CH₂CHO); 1,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H, CH₂CHO); 2,18 (s, 3H, CH₃C=O); 2,47 (s, 2H, CH₂C=O); 4,59-4,69 (m, 2H, CH₃CH₂); 6,68 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 7,6 Hz, CHS).

RMN¹³C (δ, ppm) 13,4 (CH₃CH₂); 26,7 (3CH₃); 27,4 (2CH₃); 31,8 (CH₃C=O); 38,4 (C(CH₃)₃); 45,4 (CH₂); 53,1 (CH₂); 69,7 (CH₂CH₃); 69,8 (C(CH₃)₂); 78,4 (CHS); 176,3 (OC=O); 207,4 (C=O); 210,2 (C=S).

IR (ν, cm⁻¹) 2972; 2873; 2258; 1716 (C=O); 1478; 1460; 1444; 1397; 1273 (C-O-C); 1239; 1141; 1057 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 349 (MH⁺); 366 (MNH₄⁺).

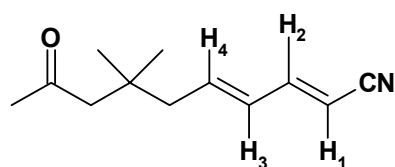
2,2-Dimethyl-propionic acid 1-(3-cyano-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-propyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-hexyl ester	III-33
---	---------------

C₂₀H₃₃FNO₄S₂M= 415, 62 g.mol⁻¹

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 400 mg (1,15 mmol) de l'adduit xanthate III-32 et 109 μ L (1,38 mmol) de cyanure d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (4 mL). La réaction est terminée après addition de 30% de DLP (132 mg) et 9h de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	89% (2 diastereoisomères 0,6/0,4)
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	0,98 (s, 3,6H, 2CH ₃); 0,99 (s, 2,4H, 2CH ₃); 1,19 (s, 5,4H, 3CH ₃); 1,22 (s, 3,6H, 3CH ₃); 1,43 (t, J = 6,8 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,61-1,82 (m, 2H, CH ₂ CHO); 2,11 (s, 1,8H, CH ₃ C=O); 2,12 (s, 1,4H, CH ₃ C=O); 2,38 (s, 1,2H, CH ₂ C=O); 2,42 (s, 0,8H, CH ₂ C=O); 2,88 (d, 2H, J = 5,6 Hz, CH ₂ CN); 2,91-3,08 (m, 2H, CHOCH ₂ CHS); 3,69-3,78 (m, 1H, CHS); 4,65 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 5,09-5,13 (m, 1H, CHO).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,8 (CH ₃ CH ₂); 23,2 (1,8xCH ₃); 23,7 (1,2xCH ₃); 26,7 (3xCH ₃); 28,3 (1,2xCH ₃); 28,4 (0,8xCH ₃); 31,3 (0,6xCH ₃ C=O); 31,8 (0,4xCH ₃ C=O); 37,7 (0,6xCH ₂); 38,1 (0,4xCH ₂); 39,5 (0,6xC(CH ₃) ₃); 39,8 (0,4xC(CH ₃) ₃); 41,9 (0,6xCH ₂); 42,2 (0,4xCH ₂); 44,5 (0,6xCH ₂ CN); 44,7 (0,4xCH ₂ CN); 48,2 (0,6xCH ₂ CHS); 48,4 (0,4xCH ₂ CHS); 52,3 (0,6xCHS); 52,5 (0,4xCHS); 67,0 (0,6xCH ₂ CH ₃); 67,2 (0,4xCH ₂ CH ₃); 68,2 (0,6xCHO); 68,3 (0,4xCHO); 69,8 (C(CH ₃) ₂); 115,9 (CN); 176,7 (0,6xOC=O); 177,3 (0,4xOC=O); 207,0 (0,6xC=O); 207,3 (0,4xC=O); 210,9 (0,4xC=S); 211,0 (0,6xC=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2958; 2871; 2221 (CN); 1721 (OC=O); 1478; 1364; 1280; 1225 (C-O-C); 1152; 1112; 1051 (C=S).
Masse (IC, NH ₃)	416 (MH ⁺); 433 (MNH ₄ ⁺).

3.8.3. Transformations des adduits

(2E,4E)-Tetradeca-2,4-dienenitrile	III-34
---	---------------



C₁₂H₁₇NO

M = 191, 28 g.mol⁻¹

Réaction :	A une solution d'adduit III-33 (100 mg, 0,24 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajoutée 43 μ L (0,29 mmol) de DBU ; la solution est maintenue à température ambiante durant 2h ; le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, repris dans l'éther, lavé avec une solution de chlorure d'ammonium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO ₄ avant d'être concentré à nouveau sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole

1/9).

Produit : Huile jaune pâle.Rendement : 61% (diastéréoisomère (E))

RMN¹H (δ , ppm) 0,95 (s, 6H, 2xCH₃); 2,05 (s, 3H, CH₃C=O); 2,15-2,19 (m, 2H, CH₂); (CDCl₃, 400 MHz) 2,27 (s, 2H, CH₂C=O); 5,18 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H₁); 6,03-6,13 (m, 2H, H₃ + H₄); 6,91 (dd, J_1 = 9,6 Hz, J_2 = 16,3 Hz, 1H, H₂).

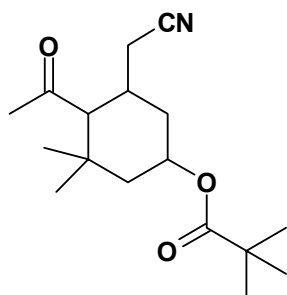
RMN¹³C (δ , ppm) 27,4 (2CH₃); 32,4 (CH₃C=O); 44,7 (CH₂); 53,2 (CH₂); 69,9 (C(CH₃)₂); (CDCl₃, 100 MHz) 97,3 (CN); 130,3 (CH=); 130,7 (CH=); 142,0 (CH=); 150,3 (=CHCN); 206,1 (C=O).

IR (ν , cm⁻¹) 3690; 3605; 2960; 2360; 2217 (CN); 1712 (C=O); 1601 (C=); 1360; (CCl₄) 1264.

Masse (IC, NH₃) 192 (MH⁺); 209 (MNH₄⁺).

2,2-Dimethyl-propionic acid 4-acetyl-5-cyanomethyl-3,3-dimethyl-cyclohexyl ester

III-49

C₁₇H₂₇NO₃M = 293, 41 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution de l'adduit **III-33** (100 mg, 0,24 mmol) dans l'éthanol (5 mL) est ajouté 1 mL d'acide chlorhydrique concentré (35%); la solution est portée au reflux de l'éthanol pendant 72h. La solution est concentrée sous pression réduite, reprise à l'éther, lavée avec une solution saturée de carbonate de potassium ; la phase organique est séchée sous MgSO₄ puis concentrée à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.Rendement : 30% (2 diastéréoisomères dans un rapport 0,4/0,6).

RMN¹H (δ , ppm) 1,05 (s, 3H, CH₃); 1,06 (s, 3H, CH₃); 1,22 (s, 3,6H, C(CH₃)₃); 1,23 (s, 5,4H, C(CH₃)₃); 1,93-2,12 (m, 2H, (CH₃)₂CCH₂); 2,18 (s, 3H, CH₃C=O); 2,49 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 5,6 Hz, 2H, CHOCH₂); 2,71-2,83 (m, 2H, CNCH₂); 2,99-3,12 (m, 1H, CHC=O); 4,12-4,23 (m, 1H, CHCH₂CN); 5,15-5,21 (m, 0,6H, CHO); 5,21-5,30 (m, 0,4H, CHO).

RMN¹³C (δ , ppm) 27,1 (CH₃); 27,2 (CH₃); 28,1 (C(CH₃)₃); 28,4 (CH₃C=O); 32,4 (CH₂); (CDCl₃, 100 MHz) 32,6 (CH₂); 32,8 (CH₂); 39,3 (C(CH₃)₃); 44,4 (CHO); 53,3 (CHC=O); 68,9 (CHOPiv); 69,7 (C(CH₃)₂); 117,0 (CN); 178,3 (OC=O); 208,4 (C=O).

IR (ν , cm^{-1}) 3689; 3604; 2957; 2249; 1718 (C=O); 1612; 1264.
(CCl_4)

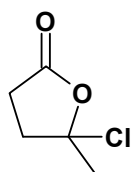
Masse (IC, NH_3) 294 (MH^+); 311 (MNH_4^+).

3.9. Xanthate III-17

3.9.1. Synthèse du xanthate III-17

5-Chloro-5-methyl-dihydro-furan-2-one

III-16



$\text{C}_5\text{H}_7\text{ClO}_2$

$M = 134,56 \text{ g.mol}^{-1}$

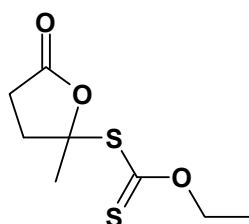
Référence : Langlois, D. P. ; Wolff, H. *J. Am. Chem.Soc.* **1948**, 2624. Cason, J.; Reist, E. J. *J.Org.Chem.* **1958**, 1495.

Réaction : A l'acide levulinique (7,15 mL, 127 mmol) est ajouté du chlorure de thionyle (4,5 mL, 63,6 mmol) sous courant d'azote à 0°C . Après 1h de réaction à 0°C , le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis concentré sous pression réduite, avant d'être purifié.

Produit : Huile jaune foncé.

Dithiocarbonic acid ethyl ester (2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl) ester

III-17



$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}_2$

$M = 220,31 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction : A une solution du composé chloré **III-16** (500 mg, 4 mmol) dans l'acétone (8 mL) est ajouté du sel d'éthylxanthogénate de potassium (788 mg, 4,8 mmol). Après 6h à température ambiante le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'eau, repris dans l'éther, séché avec MgSO_4 et concentré à nouveau sous pression réduite.

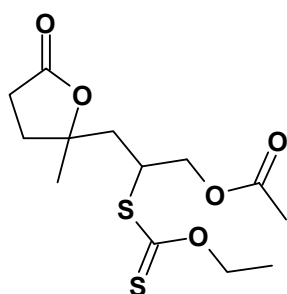
Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement 90%
(sur les 2 étapes):

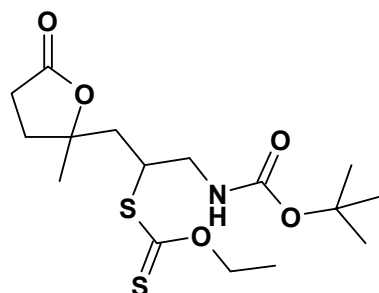
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,96 (s, 3H, CH ₃); 2,32-2,45 (m, 1H, COCH ₂); 2,58-2,62 (m, 1H, COCH ₂); 2,65-2,88 (m, 2H, CH ₃ C _q CH ₂); 4,61-4,73 (m, 2H, CH ₃ CH ₂).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,6 (CH ₃ CH ₂); 28,5 (CH ₂ CO); 28,8 (CH ₂ C _q); 37,7 (CH ₃); 70,1 (CH ₂ CH ₃); 121,3 (C _q); 177,1 (C=O); 209,4 (C=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	1805 (OC=O); 1238 (C-O-C); 1042 (C=S).
Masse (IC, NH ₃)	221 (M-H ⁺); 238 (MNH ₄ ⁺).

3.9.2. Additions radicalaires

Acetic acid 2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3-(2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-propyl ester **III-18**
C₁₃H₂₀O₅S₂M= 320,43 g.mol⁻¹

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,91 mmol) de xanthate III-17 et 351 μ L (1,88 mmol) d'acétate d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (54 mg) et 4h30 de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole 2/8).
Produit :	Huile jaune.
Rendement :	92% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,38 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃); 1,41 (s, 1,5H, C _q CH ₃); 1,46 (s, 1,5H, C _q CH ₃); 2,04 (s, 1,5H, CH ₃ C=O); 2,06 (s, 1,5H, CH ₃ C=O); 1,93-2,12 (m, 1H, CH ₂ C=O); 2,05-2,23 (m, 2H, C _q CH ₂); 2,25-2,29 (m, 1H, CH ₂ C=O); 2,53-2,62 (m, 2H, CH ₂ OAc); 3,99-4,02 (m, 0,5H, CHS); 4,08-4,21 (m, 0,5H, CHS); 4,61 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH ₃ CH ₂).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,7 (CH ₃ CH ₂); 20,5 (0,5x C _q CH ₃); 20,7 (0,5x C _q CH ₃); 25,0 (0,5xCH ₃ CO); 26,6 (0,5xCH ₃ CO); 28,7 (0,5xCH ₂); 28,8 (0,5xCH ₂); 32,7 (0,5xCH ₂); 34,4 (0,5xCH ₂); 40,8 (0,5xCH ₂); 41,5 (0,5xCH ₂); 44,8 (0,5xCH ₂); 45,3 (0,5xCH ₂); 65,6 (0,5xC _q); 66,1 (0,5xC _q); 70,3 (0,5xCH ₂ CH ₃); 70,4 (0,5xCH ₂ CH ₃); 85,2 (0,5xCHS); 85,4 (0,5xCHS); 170,5 (OC=O); 175,9 (OC=O); 212,5 (C=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2982; 2257; 1746 (OC=O); 1461; 1364; 1240 (C-O-C); 1054 (C=S).
Masse (IC, NH ₃)	321 (MH ⁺); 338 (MNH ₄ ⁺).

Dithiocarbonic acid [1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-2-(2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-ethyl] ester ethyl ester **III-19**

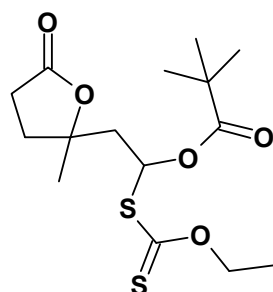


$C_{16}H_{27}NO_5S_2$

$M = 377,53 \text{ g.mol}^{-1}$

- Réaction :** Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,91 mmol) de xanthate **III-17** et 285 mg (1,88 mmol) de *tert*-butyl carbamate d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (54 mg) et 4h30 de reflux.
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole 2/8).
- Produit :** Huile jaune.
- Rendement :** 89% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)
- RMN¹H** (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 1,35-1,45 (m, 3H, OCH₂CH₃); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,48 (s, 3H, C_qCH₃); 1,99-2,13 (m, 4H, 2xCH₂); 2,55-2,62 (m, 2H, CH₂); 3,27-3,30 (m, 1H, CH₂); 3,60-3,64 (m, 1H, CH₂); 3,95-3,98 (m, 1H, CHS); 4,63 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, CH₃CH₂); 4,89 (s_(l), 1H, NH).
- RMN¹³C** (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 13,7 (CH₃CH₂); 25,1 (CH₃); 28,7 ((CH₃)₃); 28,9 (CH₂); 34,3 (CH₂); 42,1 (CH₂); 44,4 (CH₂); 47,0 (C_q); 70,3 (CH₂CH₃); 79,6 (C(CH₃)₃); 85,7 (CHS); 155,9 (NC=O); 175,9 (OC=O); 213,2 (C=S).
- IR** (ν , cm⁻¹) (CCl₄) 3449 (NH); 2980; 2254; 1766 (OC=O); 1709 (NC=O); 1504; 1225 (C-O-C); 1164; 1048 (C=S).
- Masse** (IC, NH₃) 378 (MH⁺); 395 (MNH₄⁺).

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-(2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-ethyl ester **III-20**



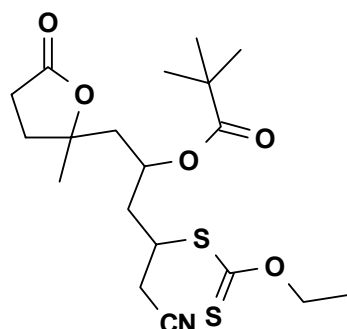
$C_{15}H_{24}O_5S_2$

$M = 348,48 \text{ g.mol}^{-1}$

- Réaction :** Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,91 mmol) de xanthate **III-17** et 269 μL (1,88 mmol) de pivalate de vinyle dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 15% de DLP (54 mg) et 4h30 de reflux.

Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole 1/9).
Produit :	Huile jaune.
Rendement :	85% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	0,84 (s, 4,5H, C(CH ₃) ₃); 0,85 (s, 4,5H, C(CH ₃) ₃); 1,39 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃); 1,43 (s, 3H, C _q CH ₃); 1,46-1,52 (m, 2H, CH ₂); 2,01-2,58 (m, 4H, 2xCH ₂); 4,48-4,61 (m, 2H, CH ₃ CH ₂); 6,71-6,79 (m, 1H, CHS).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,8 (CH ₃ CH ₂); 23,4 (CH ₃); 28,3 (0,5xCH ₂); 28,4 (0,5xCH ₂); 28,6 (4,5x(CH ₃) ₃); 28,7 (4,5x(CH ₃) ₃); 33,5 (0,5xCH ₂); 33,7 (0,5xCH ₂); 38,7 (C(CH ₃) ₃); 45,0 (0,5xCH ₂); 45,2 (0,5xCH ₂); 60,2 (C _q); 69,9 (CH ₂ CH ₃); 84,3 (CHS); 170,8 (OC=O); 176,4 (0,5xOC=O); 176,9 (0,5xOC=O); 209,3 (0,5xC=S); 210,1 (0,5xC=S).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	2981; 2253; 1770 (OC=O); 1733 (OC=O); 1478; 1244 (C-O-C); 1132; 1048 (C=S).
Masse (IC, NH ₃)	349 (MH ⁺); 366 (MNH ₄ ⁺).

2,2-Dimethyl-propionic acid 4-cyano-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-(2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-butyl ester III-35

C₁₉H₂₉NO₅S₂M = 415,57 g.mol⁻¹

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 200 mg (0,57 mmol) de xanthate III-20 et 100 μ L (1,15 mmol) de cyanure d'allyle dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 25% de DLP (55 mg) et 7h30 de reflux.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole 2/8).
Produit :	Huile jaune.
Rendement :	81% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)
RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,12 (dd, $J_1 = 4,3$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 9H, C(CH ₃) ₃); 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃); 1,49 (s, 3H, C _q CH ₃); 1,83-2,20 (m, 6H, 3xCH ₂); 2,49-2,59 (m, 2H, CH ₂); 2,72-2,99 (m, 2H, CH ₂); 3,65-3,78 (m, 1H, CHOPiv); 4,61 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 5,18-5,20 (m, 1H, CHS).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,6 (0,5xCH ₃ CH ₂); 13,7 (0,5xCH ₃ CH ₂); 25,2 (0,5xC _q CH ₃); 25,3 (0,5xC _q CH ₃); 27,1 ((CH ₃) ₃); 37,4 (0,5xCH ₂); 37,5 (0,5xCH ₂); 37,9 (0,5xCH ₂); 38,1 (0,5xCH ₂); 38,4 (C _q); 38,8 (0,5xCH ₂); 38,9 (0,5xCH ₂); 42,8 (0,5xCH ₂ C=O); 42,9 (0,5xCH ₂ C=O); 43,3 (0,5xCH ₂ CN); 43,5 (0,5xCH ₂ CN); 45,0 (0,5xCHOPiv); 45,1 (0,5xCHOPiv); 66,7

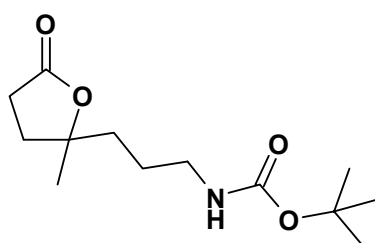
(0,5xCHS); 66,9 (0,5xCHS); 70,7 (0,5xCH₂CH₃); 70,9 (0,5xCH₂CH₃); 84,6 (0,5xC_q); 84,7 (0,5xC_q); 116,7 (0,5xCN); 116,9 (0,5xCN); 175,7 (0,5xOC=O); 175,9 (0,5xOC=O); 177,8 (0,5xOC=O); 177,9 (0,5xOC=O); 211,9 (0,5xC=S); 212,0 (0,5xC=S).

IR (ν, cm⁻¹) 2771; 2258 (CN); 1769 (OC=O); 1721 (OC=O); 1479; 1280; 1228 (C-O-C); 1152; 1112; 1049 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 416 (MH⁺); 432 (MNH₄⁺).

3.9.3. Modification des adduits

[3-(2-Methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester III-21



C₁₃H₂₃NO₄

M = 257,33 g.mol⁻¹

Réaction : A une solution, préalablement dégazée au reflux sous argon, du xanthate adduit **III-19** (200 mg, 0,53 mmol) dans le propan-2-ol (3 mL) est additionné du DLP à raison de 10 mol% (21 mg, 0,053 mmol) toutes les heures.

La réaction est arrêtée après 13h de reflux et addition de 110% de DLP (232 mg, 0,58 mmol). Le milieu réactionnel est alors ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 71%

RMN¹H (δ, ppm) 1,31 (s, 3H, CH₃); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,59-1,66 (m, 2H, CH₂); 1,66-1,69 (m, 2H, CH₂); 1,93-2,10 (m, 2H, CH₂); 2,59 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H, CH₂); 3,12-3,16 (m, 2H, CH₂NHBoc); 4,55 (s₀, 1H, NH).

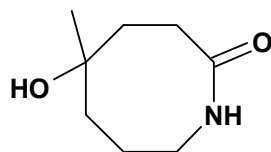
RMN¹³C (δ, ppm) 24,3 (CH₃); 25,5 (CH₂); 27,0 ((CH₃)₃); 27,8 (CH₂); 28,4 (CH₂); 33,0 (CH₂); 38,3 (C(CH₃)₃); 40,5 (CH₂); 86,3 (C_q); 155,9 (NC=O); 176,5 (OC=O).

IR (ν, cm⁻¹) 2978; 2933; 2254; 1762 (OC=O); 1708 (NC=O); 1508; 1247; 1164.

Masse (IC, NH₃) 258 (MH⁺); 275 (MNH₄⁺).

5-Hydroxy-5-methyl-azocan-2-one

III-23

 $C_8H_{15}NO_2$ $M = 157,21 \text{ g.mol}^{-1}$ Références

Kim, S.; Joe, G. H.; Do, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 3328. Vedejs, E.; Stults, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 2226. Sheehan, J. C.; Buku, A.; Chacko, E.; Commons, T. J.; Lo, Y. S.; Ponzi, D. R.; Schwarzel, W. C. *J. Org. Chem.* **1977**, 4045.

Réaction :

A une solution de l'adduit **III-21** (100 mg, 0,39 mmol) dans le dichlorométhane est ajoutée de l'acide trifluoroacétique concentré (1 mL). La solution est agitée à température ambiante pendant une heure, sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite; la phase organique est extraite à l'eau, et est remis en réaction au reflux de la triéthylamine (5 mL) pendant 1h. Le mélange réactionnel est à nouveau concentré sous pression réduite, extrait, avant d'être purifié.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane-méthanol 9,5/0,5).

Produit :

Huile jaune.

Rendement :

61%

RMN¹H (δ , ppm) 1,34 (s, 3H, CH_3); 1,62-1,83 (m, 4H, $2 \times CH_2$); 1,91-2,12 (m, 2H, $CH_2-CH_2C=O$); 2,52-2,63 (m, 2H, $CH_2-CH_2C=O$); 2,91-3,12 (m, 2H, CH_2N).

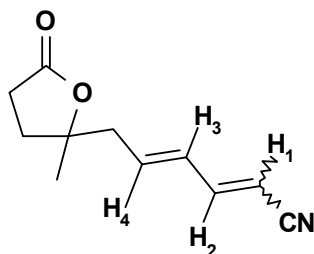
RMN¹³C (δ , ppm) 21,4 (CH_3); 24,6 (CH_2); 28,4 (CH_2C_q); 32,4 (CH_2C_q); 36,7 (CH_2N); 39,2 ($CH_2C=O$); 85,9 (C_q); 176,7 ($NC=O$).

IR (ν , cm^{-1}) 3540 (OH); 3320 (NH); 2985 ; 1762 ($NC=O$) ; 1673; 1457; 1422; 1264; 1201; 1140.

Masse (IC, NH_3) 158 (MH^+); 174 (MNH_4^+).

5-((2E,4E)-Hepta-2,4-dien-6-ynyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-one

III-36

 $C_{11}H_{13}NO_2$ $M = 191,23 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

A une solution d'adduit **III-35** (100 mg, 0,24 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL) est ajoutée 100 μ L de DBU; la solution est maintenue à température ambiante durant 2h; le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, repris dans l'éther, lavé avec du

chlorure d'ammonium saturé. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 avant d'être concentré à nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune.

Rendement : 54% (2 diastéréoisomères (Z) / (E) 1/3).

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 1,20 (s, 0,75H, CH_3); 1,21 (s, 2,25H, CH_3); 1,23-1,28 (m, 2H, CH_2); 2,09-2,19 (m, 2H, CH_2); 2,72-2,99 (m, 2H, CH_2); 5,15 (d, $J = 16,0$ Hz, 0,75H, $\text{H}_{1\text{E}}$); 5,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,25H, $\text{H}_{1\text{Z}}$); 6,03-6,11 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$); 6,89 (dd, 1H, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 16,3$ Hz, H_2).

RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 25,0 (0,25x CH_3); 25,2 (0,75x CH_3); 38,7 (0,25x CH_2); 38,8 (0,75x CH_2); 42,7 (0,25x $\text{CH}_2\text{C=O}$); 42,8 (0,75x $\text{CH}_2\text{C=O}$); 43,3 (0,25x $\text{CH}_2\text{C=}$); 43,5 (0,75x $\text{CH}_2\text{C=}$); 84,6 (0,25x C_q); 84,7 (0,75x C_q); 116,7 (0,25x CN); 116,9 (0,75x CN); 130,1 (0,25x CH=); 130,2 (0,75x CH=); 130,5 (0,25x CH=); 130,7 (0,75x CH=); 142,4 (0,25x CH=); 142,5 (0,75x CH=); 150,1 (0,25x $=\text{CHCN}$); 150,2 (0,75x $=\text{CHCN}$); 177,6 (0,25x OC=O); 177,8 (0,75x OC=O).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) 2771; 2258; 1721 (OC=O); 1650; 1479; 1277; 1152; 1045.

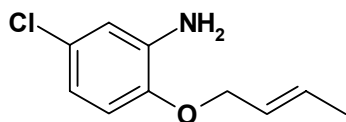
Masse (IC, NH_3) 192 (MH^+); 208 (MNH_4^+).

CHAPITRE 4

4.1. Synthèse des anilines de départ

2-[[((E)-But-2-enyl)oxy]-5-chloro-phenylamine

IV-06

 $C_{10}H_{12}ClNO$ $M = 213,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Référence : (a) Fletcher, R. J.; Lampard, C.; Murphy, J. A.; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1995**, 623. (b) Kijima, M.; Nambu, Y.; Endo, T.; Okawara, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2407.

Réaction : Dans un ballon de 25 mL contenant 10 mL de diméthylsulfoxyde distillé est ajouté 1,28 g (22,8 mmol) d'hydroxyde de potassium, sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 minutes à température ambiante, puis 1 g (5,8 mmol) de 3-chloro-2-nitrophénol est ajouté à la solution. A cette solution est ajouté goutte à goutte le *trans*-crotylbromide (1,13 mL, 11,6 mmol), Après 1 nuit à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel, la phase organique est extraite avec du dichlorométhane puis relavée à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel (1-[[((E)-but-2-ényl)oxy]-4-chloro-2-nitro-benzène non purifié) est ensuite directement remis en solution dans l'éthanol (15 mL) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Après ajout de 1,5 mL d'acide chlorhydrique (1,2N) est ajouté du fer en poudre (50 g, 90 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. L'huile obtenue est alors dissoute dans une solution de soude 2,5N et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 mL de dichlorométhane ; les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées, avant d'être purifiées.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune claire

Rendement : 41% (sur les 2 étapes)

RMN¹H (δ , ppm) 1,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H, $CHCH_3$); 3,89 (s, 2H, NH_2); 4,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, $CHCH_2$); 5,61-5,72 (m, 1H, $CHCH_3$); 5,73-5,84 (m, 1H, $CH=$); 6,62-6,69 (m, 3H, H_{Ar}).

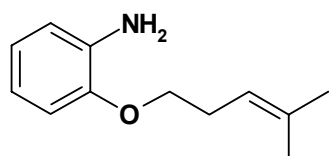
RMN¹³C (δ , ppm) 17,4 ($CHCH_3$); 70,2 (CH_2-O); 114,9 ($CHCH_3$); 120,6 ($CH=$); 124,5 (CH_{Ar}); 125,1 (CH_{Ar}); 127,7 (C_{qAr}); 128,5 (CH_{Ar}); 159,6 (C_{qAr}); 159,8 (C_{qAr}).

IR (ν , cm^{-1}) 3027; 2919; 1676 (C=); 1607; 1524; 1352; 1166; 856.
(CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 214 (MH^+) ; 230 (MNH_4^+).

2-(4-Methyl-pent-3-enyloxy)-phenylamine

IV-07



$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$

$M = 191,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Référence : (a) Fletcher, R. J.; Lampard, C.; Murphy, J. A.; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1995**, 623. (b) Kijima, M.; Nambu, Y.; Endo, T.; Okawara, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2407.

Réaction : Dans un ballon de 25 mL contenant 15 mL de diméthylsulfoxyde distillé est ajouté 1,6 g (28,6 mmol) d'hydroxyde de potassium, sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 minutes à température ambiante, puis 1 g (7,2 mmol) de 2-nitrophénol est ajouté à la solution. A cette solution est ajouté goutte à goutte le 5-bromo-2-méthyl-2-pentène (1,92 mL, 14,4 mmol), Après 3 heures à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel, la phase organique est extraite avec du dichlorométhane puis relavée à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel (1-(4-méthyl-pent-3-ényloxy)-2-nitro-benzène non purifié) est ensuite directement remis en solution dans l'éthanol (15 mL) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Après ajout de 1,6 mL d'acide chlorhydrique (1,2N) est ajouté du fer en poudre (55 g, 100 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. L'huile obtenue est alors dissoute dans une solution de soude 2,5N et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 mL de dichlorométhane ; les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées, avant d'être purifiées.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune

Rendement : 44% (sur les 2 étapes)

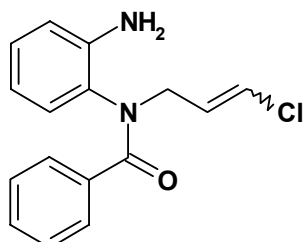
RMN¹H (δ , ppm) 1,68 (s, 3H, CH_3); 1,74 (s, 3H, CH_3); 2,52 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_2); 3,83 (sl, 2H, NH_2); 3,99 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H, CHCH_2); 5,22-5,26 (m, 1H, CH=); 6,69-6,75 (m, 2H, H_{Ar}); 6,78-6,82 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 15,3 (CH_3); 15,5 (CH_3); 42,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$); 70,5 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 116,8 (CH=); 125,5 (CH_{Ar}); 125,8 (CH_{Ar}); 127,7 (C_{qAr}); 128,5 (CH_{Ar}); 129,6

(CH_{Ar}); 159,9 (C_{qAr}).

IR (ν, cm⁻¹) 3032; 2927; 1656 (C=); 1621; 1531; 1357; 1172; 863.
(CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 192 (MH⁺) ; 208 (MNH₄⁺).

N-(2-Amino-phenyl)-N-(3-chloro-allyl)-benzamide**IV-10**C₁₆H₁₅ClN₂OM= 286,76 g.mol⁻¹

Référence : Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1549.

Réaction : A une solution de 2-nitroaniline (3 g, 22 mmol) dans la pyridine (100 mL) est ajoutée du diméthylaminopyridine (245 mg, 2 mmol) à 0°C. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation, à 0°C, sous atmosphère d'azote. Au mélange réactionnel est ajouté peu à peu du chlorure de benzoyle (3,8 mL, 33 mmol) sur une période de 30 minutes. La solution est réchauffée à température ambiante, et le mélange réactionnel est évaporé après 1 heure de réaction à température ambiante ; la phase organique est dissoute dans le dichlorométhane et est lavée 3 fois avec de l'acide sulfurique (1N), 3 fois avec de l'eau, et 2 fois avec du NaCl. La phase organique est ensuite séchée avant d'être concentrée sous pression réduite.

A une solution de THF (250 mL) est ajoutée peu à peu de l'hydruure de sodium (60% dispersion dans de l'huile minérale, 1,16 g, 48 mmol) sous atmosphère d'azote, à température ambiante. Après 10 minutes, le brut réactionnel (*N*-(2-nitro-phényl)-benzamide non purifiée) est ajouté par portions à la solution, sous atmosphère d'azote. La solution devient rouge foncée ; après 30 minutes, le 1-chloro-3-iodo-propène (obtenu par substitution du 1-chloro-3-chloro-propène avec l'iodure de sodium dans l'acétone) (6,02 g, 30 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante durant une nuit.

Après évaporation, le brut réactionnel est repris dans l'éther, et lavé à l'eau, puis à l'aide d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée sous pression réduite.

Le mélange réactionnel est à nouveau remis en réaction dans l'éthanol (50 mL). De l'acide chlorhydrique (1,2N) est ajouté à la solution (10 mL), puis la poudre de fer (24 g, 44 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. L'huile obtenue est alors dissoute dans une solution de soude 2,5N et

la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 mL de dichlorométhane ; les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées, avant d'être purifiées

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Cristaux jaune foncé

Rendement : 38% (2 diastéréoisomères cis-trans 1/1) (sur les 3 étapes)

Premier diastéréoisomère

RMN¹H (δ , ppm) 3,94 (s_l, 2H, NH_2); 4,40 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 14,8$ Hz, 1H, NCH_2); (CDCl₃, 400 MHz) 4,84 (dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz, 1H, NCH_2); 5,08 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, CHCH_2N); 6,03-6,22 (m, 1H, CHCl); 6,93-7,05 (m, 3H, H_{Ar}); 7,04-7,16 (m, 2H, H_{Ar}); 7,18-7,20 (m, 2H, H_{Ar}); 7,26-7,32 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 68,5 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 116,8 (CH=); 120,3 (CHCl); 125,5 (CH_{Ar}); 125,7 (2x CH_{Ar}); 125,8 (CH_{Ar}); 127,5 (C_{qAr}); 127,7 (C_{qAr}); 128,1 (2x CH_{Ar}); 128,5 (CH_{Ar}); 129,3 (CH_{Ar}); 129,6 (CH_{Ar}); 159,9 (C_{qAr}); 171,2 (C=O).

IR (ν , cm^{-1}) 3034; 2925; 1723; 1650 (C=); 1618; 1528; 1345; 1180. (CCl₄)

Masse (IC, NH_3) 287 (MH^+) ; 303 (MNH_4^+).

Pf 192°C (acétate d'éthyle – éther de pétrole)

Deuxième diastéréoisomère

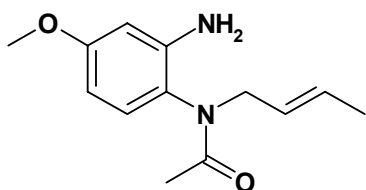
RMN¹H (δ , ppm) 3,90 (s_l, 2H, NH_2); 4,27 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 12,5$ Hz, 1H, NCH_2); (CDCl₃, 400 MHz) 4,62 (dd, $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, 1H, NCH_2); 5,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, CHCH_2N); 6,51-6,67 (m, 1H, CHCl); 7,05-7,09 (m, 3H, H_{Ar}); 7,06-7,18 (m, 2H, H_{Ar}); 7,17-7,22 (m, 2H, H_{Ar}); 7,28-7,34 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 68,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 116,6 (CH=); 120,5 (CHCl); 125,7 (CH_{Ar}); 125,3 (2x CH_{Ar}); 125,5 (CH_{Ar}); 127,2 (C_{qAr}); 127,5 (C_{qAr}); 128,0 (2x CH_{Ar}); 128,3 (CH_{Ar}); 129,0 (CH_{Ar}); 129,4 (CH_{Ar}); 159,7 (C_{qAr}); 171,6 (C=O).

IR (ν , cm^{-1}) 3036; 2928; 1731; 1663 (C=); 1623; 1531; 1349; 1173. (CCl₄)

Masse (IC, NH_3) 287 (MH^+) ; 303 (MNH_4^+).

Pf 192°C (acétate d'éthyle – éther de pétrole)

N*-(2-Amino-4-methoxy-phenyl)-*N*-((*E*)-but-2-enyl)-acetamide*IV-11** $C_{13}H_{18}N_2O_2$ $M = 234,30 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence : Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1549.

Réaction : A une solution de 4-méthoxy-2-nitroaniline (2 g, 12 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL) est ajoutée du diméthylaminopyridine (2,9 g, 24 mmol) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Au mélange réactionnel est ajouté peu à peu du chlorure d'acyle (2,6 mL, 36 mmol) sur une période de 30 minutes. La solution est portée au reflux du dichlorométhane durant 30 minutes, puis le mélange est concentré sous pression réduite. De l'eau est ajouté au mélange réactionnel, la phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle, séchée, puis concentrée sous pression réduite.

Dans un ballon de 250 mL contenant 200 mL de THF distillé est ajouté 800 mg (19,2 mmol) d'hydruide de sodium (60% dispersion dans de l'huile minérale), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 minutes à température ambiante, puis le brut réactionnel (*N*-(4-méthoxy-2-nitro-phényl)-acétamide non purifiée) est ajouté à la solution. A cette solution est ajouté goutte à goutte le *trans*-crotylbromide (2,63 mL, 20,4 mmol), Après 1 nuit à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel, la phase organique est extraite avec du dichlorométhane puis relavée à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

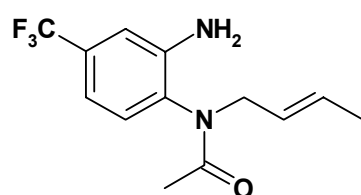
Le brut réactionnel (*N*-((*E*)-but-2-ényl)-*N*-(4-méthoxy-2-nitro-phényl)-acétamide non purifiée) est ensuite directement remis en solution dans l'éthanol (100 mL) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Après ajout de 3 mL d'acide chlorhydrique (1,2N) est ajouté du fer en poudre (10 g, 181 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. L'huile obtenue est alors dissoute dans une solution de soude 2,5N et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 mL de dichlorométhane ; les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées, avant d'être purifiées.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 3/7).

Produit : Huile jaune

Rendement : 44% (sur les 3 étapes)

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,57 (d, J = 4,1 Hz, 3H, CHCH ₃); 1,84 (s, 3H, CH ₃ C=O); 3,70 (s, 3H, OCH ₃); 3,73 (s, 2H, NH ₂); 3,88-3,92 (m, 1H, CHCH ₃); 4,21-4,34 (m, 1H, CH=); 5,49 (d, J = 3,6 Hz, 2H, CHCH ₂); 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 1H _{Ar}); 6,23 (s, 1H, H _{Ar}); 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 1H _{Ar}).
RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	17,8 (CHCH ₃); 42,7 (CH ₃ C=O); 50,8 (OCH ₃); 55,3 (CH ₂ -N); 101,2 (CHCH ₃); 119,2 (CH=); 124,8 (CH _{Ar}); 129,5 (C _{qAr}); 130,3 (CH _{Ar}); 131,1 (CH _{Ar}); 144,2 (C _{qAr}); 148,9 (C _{qAr}); 167,3 (C=O).
IR (ν , cm ⁻¹) (CCl ₄)	3024; 2913; 1723 (C=O); 1654 (C=); 1607; 1528; 1350; 1162.
Masse (IC, NH ₃)	235 (MH ⁺) ; 241 (MNH ₄ ⁺).

N*-(2-Amino-4-trifluorométhyl-phenyl)-*N*-((*E*)-but-2-enyl)-acetamide*IV-12**C₁₃H₁₅F₃N₂OM = 272,27 g.mol⁻¹

Référence : Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1549.

Réaction : A une solution de 4-trifluorométhyl-2-nitroaniline (5 g, 24 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL) est ajoutée du diméthylaminopyridine (5,9 g, 48 mmol) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Au mélange réactionnel est ajouté peu à peu du chlorure d'acyle (5,2 mL, 72 mmol) sur une période de 30 minutes. La solution est portée au reflux du dichlorométhane durant 2 heures, puis le mélange est concentré sous pression réduite. De l'eau est ajouté au mélange réactionnel, la phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle, séchée, puis concentrée sous pression réduite.

Dans un ballon de 250 mL contenant 200 mL de THF distillé est ajouté 1,67 g (40 mmol) d'hydru de sodium (60% dispersion dans de l'huile minérale), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 minutes à température ambiante, puis le brut réactionnel (*N*-(4-trifluorométhyl-2-nitro-phényl)-acétamide non purifiée) est ajouté à la solution. A cette solution est ajouté goutte à goutte le *trans*-crotylbromide (4,26 mL, 40,4 mmol), Après 10h à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel, la phase organique est extraite avec du dichlorométhane puis relavée à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel (*N*-((*E*)-but-2-ényl)-*N*-(4-méthoxy-2-nitro-phényl)-acétamide non purifiée) est ensuite directement remis en solution dans l'éthanol (100 mL) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Après ajout de 3 mL d'acide chlorhydrique (1,2N) est ajouté du fer en poudre (19,8 g, 360 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 heures.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. L'huile obtenue est alors dissoute dans une solution de soude 2,5N et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 mL de dichlorométhane ; les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées, avant d'être purifiées.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 3/7).

Produit : Huile jaune

Rendement : 36% (sur les 3 étapes)

RMN¹H (δ , ppm) 1,62 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H, CHCH_3); 1,83 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 3,91-3,98 (m, 1H, NCH_2); 4,13 (s, 2H, NH_2); 4,31-4,48 (m, 1H, NCH_2); 5,12-5,21 (m, 2H, CH=); 6,98-7,09 (m, 3H, 1H_{Ar}).

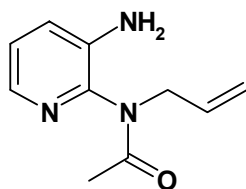
RMN¹³C (δ , ppm) 17,8 (CHCH_3); 40,5 ($\text{CH}_3\text{C=O}$); 55,8 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 103,1 (CHCH_3); 119,5 (CH=); 124,8 (CH_{Ar}); 125,3 (q, $J = 280$ Hz, CF_3); 126,5 (C_{qAr}); 130,3 (CH_{Ar}); 131,1 (CH_{Ar}); 144,2 (C_{qAr}); 148,9 (q, $J = 39$ Hz, $\text{CF}_3\text{C}_{\text{qAr}}$); 167,7 (C=O).

IR (ν , cm^{-1}) 3037; 2917; 1727 (C=O); 1647 (C=); 1601; 1517; 1340; 1151.

Masse (IC, NH_3) 273 (MH^+) ; 289 (MNH_4^+).

N-Allyl-*N*-(3-amino-pyridin-2-yl)-acetamide

IV-13



$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$

$M = 191,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Référence : Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. J. *Heterocycl. Chem.* **1986** 669.

Réaction : A 1 g (6,3 mmol) de 2-chloro-3-nitropyridine est ajoutée 1,52 mL (36 mmol) d'allylamine. Le mélange réactionnel, sous atmosphère d'azote, est porté au reflux de l'allylamine pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, repris dans l'éther, lavé à l'eau. La phase organique est extraite à l'éther, séchée, puis concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel est directement dissout dans 20 mL de 1,2-dichloroéthane, et 1,36 g (12 mmol) de diméthylaminopyridine est ajouté à la solution, sous atmosphère d'azote, à température ambiante. Après ajout goutte à goutte de 1,19 mL (18 mmol) de chlorure d'acyle, le mélange réactionnel est porté au reflux du 1,2-dichloroéthane pendant 10 heures. Après retour à température ambiante, le brut est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium; la phase organique est séchée, avant

d'être concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel (*N*-allyl-*N*-(3-amino-pyridin-2-yl)-acétamide non purifiée) est ensuite directement remis en solution dans l'éthanol (50 mL) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Après ajout de 0,85 mL d'acide chlorhydrique (1,2N) est ajouté du fer en poudre (2,8 g, 63 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. L'huile obtenue est alors dissoute dans une solution de soude 2,5N et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 mL de dichlorométhane ; les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées, avant d'être purifiées.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Cristaux jaunes

Rendement : 54% (sur les 3 étapes)

RMN¹H (δ, ppm) 1,87 (s, 3H, **CH**₃C=O); 3,93 (sl, 2H, **NH**₂); 4,29-4,35 (m, 2H, **NCH**₂); (CDCl₃, 400 MHz) 5,09 (d, *J* = 10 Hz, 1H, =**CH**₂); 5,15 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =**CH**₂); 5,90-5,94 (m, 1H, **CH**=CH₂); 7,11-7,12 (m, 2H, H_{Ar}); 7,93-7,95 (m, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ, ppm) 40,2 (**CH**₃C=O); 55,9 (**CH**₂-N); 109,3 (=CH₂); 119,3 (**CH**=); 121,5 (CH_{Ar}); 126,3 (C_{qAr}); 130,0 (CH_{Ar}); 131,3 (CH_{Ar}); 141,3 (C_{qAr}); 168,5 (**C**=O).

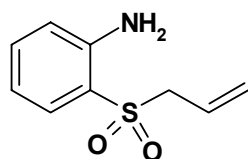
IR (ν, cm⁻¹) 3014; 2917; 1738 (C=O); 1627 (C=); 1600; 1505; 1330; 1137. (CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 192 (MH⁺) ; 208 (MNH₄⁺).

Pf 89°C (pentane).

2-(Prop-2-ene-1-sulfonyl)-phenylamine

IV-15



C₉H₁₁NO₂S

M = 197,26 g.mol⁻¹

Référence Shirota, F. N. ; Stevens-Johnk, J. M. ; DeMaster, E. G. ; Nagasawa, H. *T. J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1870.

Bruche, L.; Garanti, L.; Zecchi, G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984** 11, 2535.

Serra, A. C.; da Silva Corrêa, C. M. M.; Vieira, M. S. A.; Gomes, M. A. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3061.

Réaction : Le sel de *C*-allylsulfanyl-méthanediamine a été préparé à partir de la méthode de Shirota et al.. A une solution de 10 mg de thiourée (0,13 mol) dans 100 mL d'éthanol est ajouté, à température ambiante et sous atmosphère d'azote, 11,22 mL (0,13 mol) de bromure d'allyle. La solution opaque devient transparente et après ½ heure de temps de

réaction, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le sel obtenu est recristallisé avec un mélange éthanol/eau.

Des cristaux de soude (1,2 g, 30 mmol) sont dissout dans 50 mL d'éthanol. A cette solution est ajouté, à température ambiante, 3 g (15 mmol) de sel obtenu précédemment. La solution devient opaque, jaune pâle. Ensuite, 3,2 mL (30 mmol) de 2-fluoronitrobenzène est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel et la solution devient jaune-orange. Après 1 nuit à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite, repris dans l'éther, lavé à l'eau ; la phase organique extraite est séchée avant d'être à nouveau concentrée sous pression réduite. Le produit précipite à l'éther de pétrole et un solide jaune est obtenu.

Le brut réactionnel (1-allylsulfanyl-2-nitro-benzène) est dissout dans l'acide acétique (10 mL) et 1,8 mL d'eau oxygénée (35%) (60 mmol) est ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel, à température ambiante et sous atmosphère d'azote. La solution est portée au reflux de l'acide acétique pendant 3h, puis après retour à température ambiante, de l'eau est ajouté au mélange ; après neutralisation avec une solution saturée en carbonate de sodium, la phase organique est extraite avec le dichlorométhane; séchée, avant d'être à nouveau concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel (1-nitro-2-(prop-2-ène-1-sulfonyl)-benzène) est ensuite directement remis en solution dans l'éthanol (150 mL) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Après ajout de 4 mL d'acide chlorhydrique (1,2N) est ajouté du fer en poudre (14 g, 300 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. L'huile obtenue est alors dissoute dans une solution de soude 2,5N et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 mL de dichlorométhane ; les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées, avant d'être purifiées.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 4/6).

Produit : Huile jaune

Rendement : 49% (sur les 3 étapes)

RMN¹H (δ , ppm) 3,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, SCH_2); 5,04 (s, 2H, NH_2); 5,12 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$); 5,31 (d, $J = 11$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$); 5,72-5,84 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,71 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, H_{Ar}); 6,82 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, H_{Ar}).

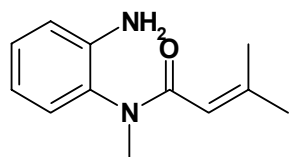
RMN¹³C (δ , ppm) 58,7 ($\text{CH}_2\text{-S}$); 107,4 ($=\text{CH}_2$); 118,5 ($\text{CH}=\text{}$); 121,8 (CH_{Ar}); 127,4 (C_{qAr}); 130,0 (CH_{Ar}); 131,5 (CH_{Ar}); 132,3 (CH_{Ar}); 142,4 (C_{qAr}).

IR (ν , cm^{-1}) 3001; 2923; 1613 ($\text{C}=\text{}$); 1600; 1502; 1323; 1127. (CCl_4)

Masse (IC, NH_3) 198 (MH^+) ; 214 (MNH_4^+).

3-Methyl-but-2-enoic acid (2-amino-phenyl)-methyl-amide

IV-14

 $C_{12}H_{16}N_2O$ $M = 204,27 \text{ g.mol}^{-1}$

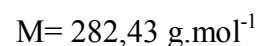
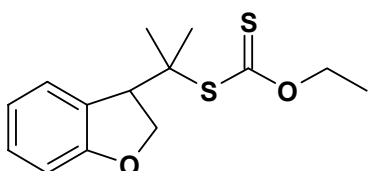
<u>Référence</u>	Chauhan, S. M. S. ; Singh, R. ; Geetanjali, H. <i>Synth. Commun.</i> 2003 , 33, 2899. Schindler, W. ; Reichstein, T. <i>Org. Lett.</i> 1958 , 551.
<u>Réaction</u> :	La méthyl-(2-nitro-phényl)-amine est déjà décrite dans la littérature et est obtenue à partir du 1-chloro-2-nitrobenzène, de la méthylamine et ajout de DBU. Le rendement de la réaction est de 70% dans notre cas. La 3-méthyl-but-2-énoic acid méthyl-(2-nitro-phényl)-amide est également décrite dans la littérature et est obtenue à partir de l'amine précédente et de chlorure de β,β -diméthylacryloyle. Le rendement de réaction est de 68% dans notre cas. 3 g (12,8 mmol) de la 3-méthyl-but-2-énoic acid méthyl-(2-nitro-phényl)-amide est ensuite dissoute dans l'éthanol (150 mL) à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Après ajout de 4 mL d'acide chlorhydrique (1,2N) est ajouté du fer en poudre (6 g, 128 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'éthanol pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. L'huile obtenue est alors dissoute dans une solution de soude 2,5N et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 mL de dichlorométhane ; les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées, avant d'être purifiées.
<u>Purification</u> :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 4/6).
<u>Produit</u> :	Cristaux jaune pâle
<u>Rendement</u> :	30% (sur les 3 étapes)
RMN¹H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1,67 (CH_3); 2,15 (CH_3); 3,18 (NCH_3); 3,78 (s, 2H, NH_2); 5,46 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, $=CH$); 6,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H_{Ar}); 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}); 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}).
RMN¹³C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	20,2 (CH_3); 27,4 (CH_3); 34,8 (NCH_3); 116,1 ($=C$); 116,3 ($CH=$); 118,9 (CH_{Ar}); 128,8 (C_{qAr}); 128,9 (CH_{Ar}); 129,5 (CH_{Ar}); 142,5 (CH_{Ar}); 152,1 (C_{qAr}); 168,1 ($C=O$).
IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4)	2247; 1650 ($C=O$); 1623 ($C=$); 1502; 1450; 1364; 1329; 1289; 1120.
Masse (IC, NH_3)	205 (MH^+) ; 221 (MNH_4^+).
Pf	87°C (pentane)

4.2. Réaction des sels de diazonium avec le sel de xanthate

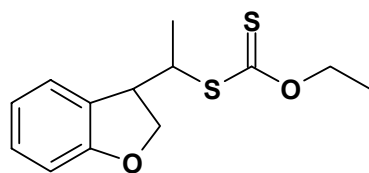
Mode opératoire général :

A l'aniline correspondante synthétisée (n mmol) est ajoutée de la glace ($0,05n$ g) à 0°C ; de l'acide chlorhydrique 35% ($2n$ mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte, toujours à 0°C , et enfin du nitrite de sodium ($1,1n$ mmol). Après 1h de réaction à 0°C , du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté ($1,5n$ mL) puis le sel de xanthogénate de potassium ($1,2n$ mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 à 10 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther puis lavée à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Dithiocarbonic acid [1-(2,3-dihydro-benzofuran-3-yl)-1-methyl-ethyl] ester ethyl ester IV-04



- Référence : Ouvry, G., *Thèse de doctorat*, **2002**, Ecole Polytechnique, p22, p202.
Synthèse de l'aniline correspondante : Fletcher, R. J.; Lampard, C.; Murphy, J. A.; Lewis, N. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1995**, 623.
- Réaction : L'aniline 2-(3-Méthyl-but-2-ényloxy)-phénylamine **IV-01** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir du 2-nitrophénol (allylation, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (885 mg, 5,0 mmol) est ajoutée de la glace (0,2 g) à 0°C ; de l'acide chlorhydrique 35% (900 μL , 9,5 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte, toujours à 0°C , et enfin du nitrite de sodium (362 mg, 5,3 mmol). Après 1h de réaction à 0°C , du cyclohexane (refroidi au préalable 0°C) est ajouté (8 mL) puis le sel de xanthogénate de potassium (961 mg, 6,0 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 10 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther puis lavée à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.
- Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).
- Produit : Cristaux incolores
- Rendement : 64%

Dithiocarbonic acid [1-(2,3-dihydro-benzofuran-3-yl)-ethyl] ester ethyl IV-16 ester $C_{13}H_{16}O_2S_2$ $M = 268,40 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence : Synthèse de l'aniline correspondante : Fletcher, R. J.; Lampard, C.; Murphy, J. A.; Lewis, N. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1995**, 623.

Réaction : L'aniline 2-[(*E*)-but-2-ènyl]oxy]-phénylamine **IV-05** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir du 2-nitrophénol (allylation, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (400 mg, 2,6 mmol) est ajoutée de la glace (0,2 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (453 μL , 4,9 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (188 mg, 2,7 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4mL) puis le sel de xanthogénate de potassium (500 mg, 3,1 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 8 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther et on lave celle-ci à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).

Produit : Huile jaune claire.

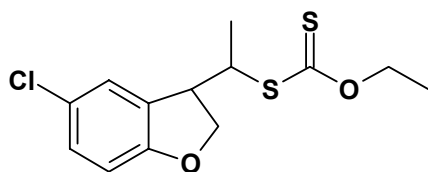
Rendement : 49% (mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 1,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1,5H, CHCH₃); 1,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1,5H, CHCH₃); 1,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 3,91-4,05 (m, 1H, CHCH₂O); 4,09-4,11 (m, 1H, CHCH₃); 4,49 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H, CHCH₂O); 4,54 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H, CHCH₂O); 4,71-4,78 (m, 2H, CH₂CH₃); 6,79 (dd, $J_1 = 3,1$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1H, H_{Ar}); 6,81-6,89 (m, 1H, H_{Ar}); 7,15 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,38 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 13,7 (CH₃CH₂); 14,4 (0,5xCHCH₃); 16,2 (0,5xCHCH₃); 46,8 (0,5xCHCH₂O); 47,0 (0,5xCHCH₂O); 48,5 (0,5xCHS); 48,7 (0,5xCHS); 70,2 (CH₂CH₃); 78,2 (0,5xCH₂-O); 78,5 (0,5xCH₂-O); 124,5 (0,5xCH_{Ar}); 124,7 (0,5xCH_{Ar}); 125,1 (0,5xCH_{Ar}); 125,2 (0,5xCH_{Ar}); 127,7 (0,5xC_{qAr}); 127,9 (0,5xC_{qAr}); 128,5 (2xCH_{Ar}); 159,6 (0,5xC_{qAr}); 159,8 (0,5xC_{qAr}); 212,5 (C=S).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) 2972; 2335; 1653 (C=); 1480; 1385; 1292 (C-O-C); 1223; 1046 (C=S); 866.

Masse (IC, NH₃) 268 (MH⁺) ; 285 (MNH₄⁺).

Dithiocarbonic acid [1-(5-chloro-2,3-dihydro-benzofuran-3-yl)-ethyl] ester **IV-17**
 ethyl ester
C₁₃H₁₅ClO₂S₂M= 302,84 g.mol⁻¹

Réaction : L'aniline 2-[[*(E)*-But-2-ènyl]oxy]-5-chloro-phénylamine **IV-06** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir de la 3-chloro-2-nitrophénol (alkylation de l'alcool, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (200 mg, 3,1 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (558 µL, 5,9 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (224 mg, 3,3 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4 mL) et le sel de xanthogénate de potassium (596 mg, 3,7 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 6 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther et celle-ci est lavée à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 68% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ, ppm) 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1,5H, CHCH₃); 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1,5H, CHCH₃); 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃CH₂O); 3,86-3,88 (m, 0,5H, CH₃CHCH); 4,00-4,03 (m, 0,5H, CH₃CHCH); 4,44 (dd, *J*₁ = 6,3 Hz, *J*₂ = 10,2 Hz, 1H, CH₂O); 4,52 (dd, *J*₁ = 6,3 Hz, *J*₂ = 10,2 Hz, 1H, CH₂O); 4,61-4,65 (m, 1H, CH₃CH); 4,71 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₃CH₂); 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,28 (s, 1H, H_{Ar}).

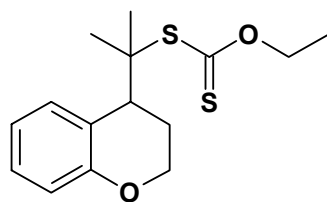
RMN¹³C (δ, ppm) 16,5 (CH₃CH₂); 18,2 (0,5xCH₃CH); 18,3 (0,5xCH₃CH); 40,8 (CHCH₂O); 42,1 (0,5xCHS); 42,3 (0,5xCHS); 69,2 (CH₂CH₃); 72,5 (CH₂O); 121,1 (2xC_{qAr}); 122,3 (CH_{Ar}); 126,8 (2xCH_{Ar}); 160,2 (C_{qAr}Cl); 212,2 (C=S).

IR (ν, cm⁻¹) 2980; 2926; 1740; 1708; 1607; 1583; 1480; 1380; 1227 (C-O-C); 1160; 1111; 1052 (C=S); 970.

Masse (IC, NH₃) 303 (MH⁺); 320 (MNH₄⁺).

Dithiocarbonic acid (1-chroman-4-yl-1-methyl-ethyl) ester ethyl ester

IV-18

 $C_{15}H_{20}O_2S_2$ $M = 296,45 \text{ g.mol}^{-1}$ Réaction :

L'aniline 2-(4-méthyl-pent-3-enyloxy)-phénylamine **IV-07** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir du 2-nitrophénol (allylation, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (170 mg, 0,9 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (350 μ L, 1,7 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (64 mg, 0,95 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4mL) et le sel de xanthogénate de potassium (171 mg, 1,1 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 1h puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle et on lave celle ci à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit :

Huile jaune claire.

Rendement :

52%

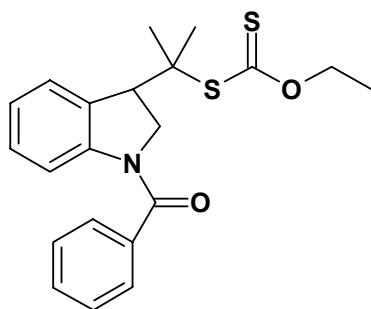
RMN¹H (δ , ppm) 0,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H, CH_3); 1,04 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H, CH_3); 1,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 3,31-3,37 (m, 1H, $CHCH_2$); 3,91-3,82 (m, 2H, CH_2O); 4,09-4,14 (m, 1H, $CHCH_2$); 4,23-4,31 (m, 1H, $CHCH_2$); 4,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 6,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,09-7,13 (m, 1H, $1H_{Ar}$); 7,12 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 14,1 (CH_3CH_2); 22,1 (CH_3); 24,8 (CH_2CH_2O); 25,4 (CH_3); 29,5 (CH_2O); 40,5 (CH); 60,1 ($C-S$); 68,5 (CH_2CH_3); 108,4 (CH_{Ar}); 120,5 (CH_{Ar}); 124,3 (C_{qAr}); 125,6 (CH_{Ar}); 129,8 (CH_{Ar}); 154,5 (C_{qAr}); 211,8 ($C=S$).

IR (ν , cm^{-1}) 3403; 2960; 2929; 2873; 1740; 1600 ($C=$); 1525; 1486; 1454; 1376; 1245 ($C-O-C$); 1046 ($C=S$).

Masse (IC, NH_3) 297 (MH^+) ; 314 (MNH_4^+).

Dithiocarbonic acid [1-(1-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl] ester ethyl ester **IV-19**


 $C_{21}H_{23}NO_2S_2$
 $M = 385,55 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence : Synthèse de l'aniline correspondante : Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 1549.

Réaction : L'aniline *N*-(2-amino-phényl)-*N*-(3-méthyl-but-2-ényl)-benzamide **IV-08** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir de l'*o*-nitroaniline (allylation, protection de l'amine secondaire, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (362 mg, 1,3 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (234 µL, 2,64 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (94 mg, 1,36 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4 mL) et le sel de xanthogénate de potassium (250 mg, 1,6 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 5 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther de pétrole et celle ci est lavée à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Cristaux jaune clair.

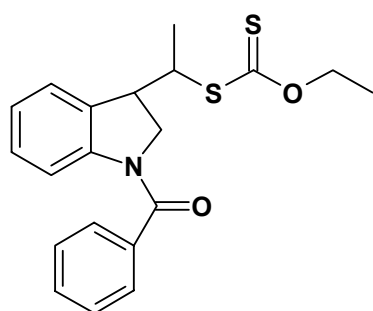
Rendement : 55%

RMN¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 1,48 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH₂CH₃); 1,55 (s, 3H, CH₃); 1,58 (s, 3H, CH₃); 4,00 (dd, $J_1 = 3,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 9,0 \text{ Hz}$, 2H, CHCH₂N); 4,18 (t, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H, C(CH₃)₂CHCH₂); 4,72 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, CH₃CH₂); 7,05-7,14 (m, 2H, H_{Ar}); 7,15-7,19 (m, 2H, H_{Ar}); 7,36 (dd, $J_1 = 0,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,0 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 7,45 (dd, $J_1 = 0,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,0 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 7,47 (dd, $J_1 = 0,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,0 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 7,52 (dt, $J_1 = 0,6 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 13,4 (CH₃CH₂); 24,7 (2xCH₃); 46,9 (CH); 57,4 (C-S); 69,3 (CH₂CH₃); 75,5 (CH₂-N); 123,3 (CH_{Ar}); 126,7 (2xCH_{Ar}); 128,3 (4xCH_{Ar}); 130,4 (2xCH_{Ar}); 137,8 (C_{qAr}); 143,5 (C_{qAr}); 168,3 (C_{qAr}); 188,2 (C=O); 212,1 (C=S).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4)	3050; 2979; 2893; 1595; 1482; 1461; 1380; 1223 (C-O-C); 1112; 1052 (C=S).		
Masse (IC, NH_3)	386 (MH^+) ; 404 (MNH_4^+).		
Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	65,42	6,01
	Trouvé (%)	65,35	5,91
Pf ($^{\circ}\text{C}$)	110 (acétate d'éthyle – éther de pétrole)		

Dithiocarbonic acid [1-(1-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl] ester ethyl ester IV-20



$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2$

$M = 371,52 \text{ g.mol}^{-1}$

Référence : Synthèse de l'aniline correspondante : Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997** 1549.

Réaction : L'aniline *N*-(2-amino-phényl)-*N*-((*E*)-but-2-ényl)-benzamide **IV-09** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir de l'*o*-nitroaniline (allylation, protection de l'amine secondaire, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (200 mg, 0,8 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C ; de l'acide chlorhydrique 35% (135 μL , 1,52 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C , et enfin du nitrite de sodium (55 mg, 0,84 mmol). Après 1h de réaction à 0°C , du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4 mL) et le sel de xanthogénate de potassium (145mg, 0,96 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 6 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther et celle ci est lavée à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Huile jaune foncée.

Rendement : 70% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1).

RMN^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 1,44 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1,5H, CH_2CH_3); 1,48 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1,5H, CH_2CH_3); 1,72 (d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 3H, CHCH_3); 4,22 (d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 3H, CHCH_3); 4,72 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, CH_3CH_2); 4,75 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H,

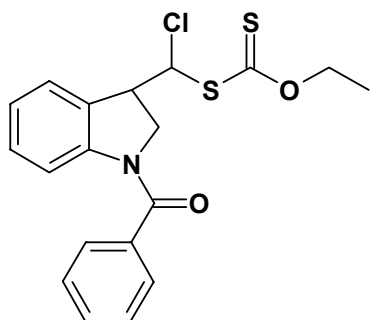
CH_3CH_2); 5,62 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, CHCH_2N); 5,72-5,81 (m, 1H, CHCH_2N); 6,28 (dd, $J_1 = 4,5$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz, 1H, CH_3CH); 6,85-6,89 (m, 1H, H_{Ar}); 7,19-7,24 (m, 1H, H_{Ar}); 7,31-7,37 (m, 2H, H_{Ar}); 7,56-7,61 (m, 2H, H_{Ar}); 7,63-7,69 (m, 2H, H_{Ar}); 7,79-7,83 (m, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,8 (CH_3CH_2); 17,8 (CH_3); 42,2 (SCHCH_3); 44,4 (CHCHS); 49,4 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 70,1 (0,5x CH_2CH_3); 70,3 (0,5x CH_2CH_3); 121,6 (CH_{Ar}); 122,4 (CH_{Ar}); 123,1 (CH_{Ar}); 123,3 (CH_{Ar}); 124,0 (C_{qAr}); 124,8 (CH_{Ar}); 125,0 (CH_{Ar}); 125,6 (CH_{Ar}); 126,4 (CH_{Ar}); 127,0 (C_{qAr}); 127,9 (CH_{Ar}); 128,8 (C_{qAr}); 176,0 (C=O); 212,3 (0,5x C=S); 212,5 (0,5x C=S).

IR (ν , cm^{-1}) 3036; 2925; 2854; 1721; 1656 (C=); 1609; 1588; 1482; 1465; 1438; (CCl₄) 1380; 1346; 1313; 1293; 1222 (C-O-C); 1173; 1111; 1050 (C=S); 965.

Masse (IC, NH_3) 372 (MH^+); 248 (M-SC=SOEt).

Dithiocarbonic acid [(1-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-chloro-methyl] ester ethyl ester **IV-21**



$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}_2$

$M = 391,94 \text{ g.mol}^{-1}$

Réaction :

L'aniline *N*-(2-Amino-phényl)-*N*-((*E*)-3-chloro-allyl)-benzamide **IV-10**

correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir de la *N*-(2-Amino-phényl)-*N*-((*E*)-3-chloro-allyl)-benzamide (substitution nucléophile de l'allylamine, protection de l'amine secondaire, réduction du nitro). A l'aniline synthétisée (400 mg, 1,4 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (248 μL , 2,7 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (100 mg, 1,6 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) ajouté (4 mL) et le sel de xanthogénate de potassium (266 mg, 1,7 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 7 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther et celle ci est lavée à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification :

Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit :

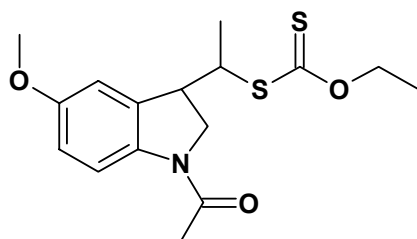
Huile jaune pâle.

Rendement :

58% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

RMN¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,5H, CH ₂ CH ₃); 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,5H, CH ₂ CH ₃); 4,58 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CHCH ₂ N); 4,72 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH ₃ CH ₂); 4,74 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH ₃ CH ₂); 5,22 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, CHCH ₂ N); 5,67 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1H, CHCHCl); 6,22-6,35 (m, 1H, CHCl); 6,83-6,93 (m, 1H, H _{Ar}); 7,07-7,21 (m, 1H, H _{Ar}); 7,23-7,52 (m, 2H, H _{Ar}); 7,50-7,68 (m, 1H, H _{Ar}); 7,78-7,82 (m, 1H, H _{Ar}); 8,30-8,38 (m, 2H, H _{Ar}); 8,52-8,66 (m, 1H, H _{Ar});
RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,7 (0,5xCH ₃ CH ₂); 13,8 (0,5xCH ₃ CH ₂); 38,1 (CH ₂ N); 43,1 (CHCH ₂ N); 43,3 (CHCH ₂ N); 68,2 (CH ₂ CH ₃); 108,2 (CH-Cl); 110,1 (CH _{Ar}); 120,2 (CH _{Ar}); 121,2 (CH _{Ar}); 122,4 (CH _{Ar}); 123,4 (CH _{Ar}); 123,8 (CH _{Ar}); 124,2 (CH _{Ar}); 126,5 (CH _{Ar}); 126,7 (CH _{Ar}); 132,4 (C _{qAr}); 136,3 (C _{qAr}); 138,1 (C _{qAr}); 174,5 (C=O); 211,8 (0,5xC=S); 212,1 (0,5xC=S).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	3080; 2983; 2929; 1724 (C=O); 1657; 1610; 1484; 1466; 1437; 1377; 1343; 1297; 1263; 1224 (C-O-C); 1166; 1049 (C=S); 974.
Masse (IC, NH ₃)	391 (MH ⁺); 270 (M-SC=SOEt).

Dithiocarbonic acid [1-(1-acetyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl] ester ethyl ester IV-22



C₁₆H₂₁NO₃S₂

M = 339,48 g.mol⁻¹

Réaction :	L'aniline acétamide IV-11 correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir de la 3-méthoxy-2-nitroaniline (substitution nucléophile de l'allylamine, protection de l'amine secondaire, réduction du nitro). A l'aniline synthétisée (200 mg, 3,1 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (558 μL, 5,9 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (224 mg, 3,3 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4 mL) et le sel de xanthogénate de potassium (596 mg, 3,7 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 7 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther et celle ci est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Rendement : 72% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

Premier diastéréoisomère

Produit : Huile jaune pâle.

RMN¹H (δ , ppm) 1,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, CHCH₃); 1,48 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₂CH₃); (CDCl₃, 400 MHz) 2,13 (s, 3H, O=CCH₃); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,72-3,81 (m, 2H, CH₂O); 4,01-4,11 (m, 1H, CHCHS); 4,11-4,17 (m, 1H, CHS); 4,57 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 6,69 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 1H, H_{Ar}); 6,82 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, H_{Ar}); 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,8 (CH₂CH₃); 16,9 (CH₃CH); 23,9 (CH₃C=O); 44,6 (CHCH₂); 49,5 (CHS); 53,9 (OCH₃); 55,6 (CH₂O); 70,1 (CH₂CH₃); 111,0 (C_{qAr}); 111,1 (CH_{Ar}); 113,0 (CH_{Ar}); 117,4 (CH_{Ar}); 132,2 (C_{qAr}); 137,3 (C_{qAr}OCH₃); 167,6 (C=O); 213,13 (C=S).

IR (ν , cm⁻¹) 2957; 2926; 2854; 1672 (NC=O); 1640; 1597; 1492; 1464; 1440; (CCl₄) 1404; 1325; 1290; 1233 (C-O-C); 1147; 1037 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 340 (MH⁺); 357 (MNH₄⁺).

Deuxième diastéréoisomère

Produit : Huile jaune pâle.

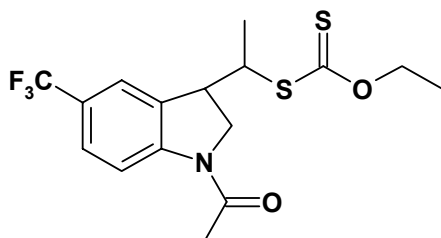
RMN¹H (δ , ppm) 1,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, CHCH₃); 1,40 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₂CH₃); (CDCl₃, 400 MHz) 2,14 (s, 3H, O=CCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,72-3,83 (m, 2H, CH₂O); 3,95-4,00 (m, 1H, CHCHS); 4,01-4,07 (m, 1H, CHS); 4,60 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 6,70 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 1H, H_{Ar}); 6,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, H_{Ar}); 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,8 (CH₂CH₃); 16,9 (CH₃CH); 23,9 (CH₃C=O); 43,7 (CHCH₂); 48,6 (CHS); 51,2 (OCH₃); 55,6 (CH₂O); 70,0 (CH₂CH₃); 110,4 (C_{qAr}); 112,9 (CH_{Ar}); 114,5 (CH_{Ar}); 117,5 (CH_{Ar}); 135,8 (C_{qAr}); 137,2 (C_{qAr}OCH₃); 167,7 (C=O); 213,0 (C=S).

IR (ν , cm⁻¹) 2997; 1664 (NC=O); 1696; 1490; 1398; 1289; 1214 (C-O-C); 1111; (CCl₄) 1054 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 340 (MH⁺); 357 (MNH₄⁺).

Dithiocarbonic acid [1-(1-acetyl-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl] ester ethyl ester IV-23



C₁₆H₁₈ F₃NO₂S₂

M = 377,45 g.mol⁻¹

Réaction : L'aniline *N*-(2-Amino-4-trifluorométhyl-phényl)-*N*-((*E*)-but-2-én-1-yl)-acétamide **IV-12** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir de la 3-trifluorométhyl-2-nitroaniline (substitution nucléophile de l'allylamine, protection de l'amine secondaire, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (200

mg, 3,1 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (558 µL, 5,9 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (224 mg, 3,3 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4 mL) et le sel de xanthogénate de potassium (596 mg, 3,7 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 5 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther et celle ci est lavée à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée en chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 73% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)

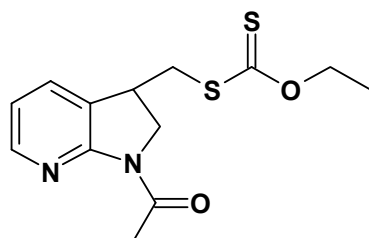
RMN¹H (δ, ppm) 1,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,5H, CHCH₃); 1,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,5H, CHCH₃); 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,27 (s, 3H, CH₃); 3,84-3,91 (m, 1H, CHCHS); 3,93-3,94 (m, 1H, CHS); 4,23-4,28 (m, 2H, CH₂N); 4,64 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,56 (s, 1H, H_{Ar}); 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C (δ, ppm) 13,4 (CH₂CH₃); 17,6 (0,5xCH₃CH); 17,9 (0,5xCH₃CH); 24,0 (CH₃C=O); 44,0 (0,5xCHCH₂); 44,1 (0,5xCHCH₂); 49,0 (0,5xCHS); 49,3 (0,5xCHS); 53,7 (NCH₂); 70,1 (CH₂CH₃); 116,3 (CH_{Ar}); 121,3 (C_{qAr}); 124,8 (CH_{Ar}); 125,2 (q, $J = 280$ Hz, CF₃); 126,0 (CH_{Ar}); 131,0 (C_{qAr}); 145,9 (C_{qAr}CF₃); 168,7 (C=O); 212,4 (0,5xC=S); 212,7 (0,5xC=S).

IR (ν, cm⁻¹) 2982; 2931; 2872; 1740 (NC=O); 1682; 1615; 1495; 1445; 1393; 1372; 1320; 1264; 1237 (C-O-C); 1165; 1127; 1016 (C=S).

Masse (IC, NH₃) 378 (MH⁺); 394 (MNH₄⁺).

Dithiocarbonic acid (1-acetyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl) ester ethyl ester **IV-24**



C₁₃H₁₆N₂O₂S₂

M= 296,41 g.mol⁻¹

Réaction : L'aniline *N*-Allyl-*N*-(3-amino-pyridin-2-yl)-acétamide **IV-13** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine (substitution nucléophile de l'allylamine, protection de l'amine secondaire, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (200 mg, 3,1 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (558 µL, 5,9 mmol)

est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (224 mg, 3,3 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4 mL) et le sel de xanthogénate de potassium (596 mg, 3,7 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 7 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther et celle ci est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium ; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 3/7).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 68%

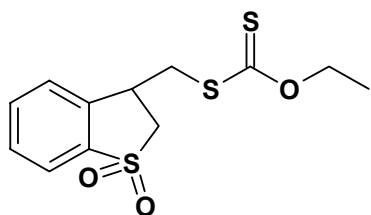
RMN¹H (δ , ppm) 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,69 (s, 3H, CH₃); 3,27 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz, 1H, CHCH₂N); 3,52 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz, 1H, CHCH₂N); 3,70-3,79 (m, 1H, CHCH₂S); 3,98 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 12,8$ Hz, 1H, CH₂S); 4,20 (dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, 1H, CH₂S); 4,67 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₃CH₂); 6,93 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 7,4$ Hz, 1H, C_qCH_{Ar}); 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH_{Ar}CH_{Ar}N); 8,19 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, CH_{Ar}CH_{Ar}N).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,6 (CH₃CH₂); 23,2 (C=OCH₃); 36,8 (CHCH₂S); 42,5 (CH₂CH₃); 50,1 (CH₂S); 72,1 (CH₂-N); 118,2 (CH_{Ar}); 131,5 (CH_{Ar}); 143,1 (CH_{Ar}); 162,1 (C_{qAr}); 169,3 (C_{qAr}); 181,5 (C=O); 213,5 (C=S).

IR (ν , cm⁻¹) 2926; 1672; 1553; 1426; 1382; 1326; 1226 (C-O-C); 1050 (C=S); 980. (CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 296 (M); 174 (M-SC=SOEt).

Dithiocarbonic acid (1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1λ⁶-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl) ester ethyl ester **IV-25**



C₁₂H₁₄O₃S₃

M= 302,41 g.mol⁻¹

Réaction : L'aniline 2-(prop-2-ène-1-sulfonyl)-phénylamine **IV-15** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir de la 2-fluoronitrobenzène (substitution nucléophile de l'allylamine, oxydation du soufre, réduction du groupe nitro). A l'aniline synthétisée (200 mg, 3,1 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (558 μ L, 5,9 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (224 mg, 3,3 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4 mL) et le sel de

xanthogénate de potassium (596 mg, 3,7 mmol) est additionné par portions. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 7 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther de pétrole et celle-ci est lavée à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/9).

Produit : Huile jaune foncée.

Rendement : 59%

RMN¹H (δ , ppm) 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 4,08 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH_2SO_2); 4,62 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,22 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, CHCH_2S); 5,37 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, CHCH_2S); 5,67-5,77 (m, 1H, CHCH_2S); 7,62-7,69 (m, 3H, H_{Ar}); 8,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H_{Ar}).

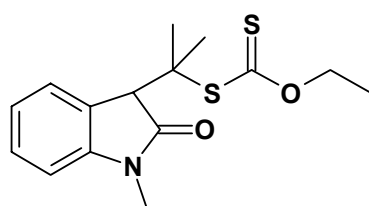
RMN¹³C (δ , ppm) 15,2 (CH_3CH_2); 45,2 (CHCH_2S); 50,2 (CH_2S); 60,1 (CH_2CH_3); 72,1 (CH_2SO_2); 121,2 (CH_{Ar}); 126,3 (C_{qAr}); 126,7 (CH_{Ar}); 128,5 (CH_{Ar}); 130,2 (CH_{Ar}); 140,2 (C_{qAr}); 209,5 ($\text{C}=\text{S}$).

IR (ν , cm^{-1}) 2985; 2358; 1451; 1431; 1392 (SO_2); 1366; 1329; 1233 (C-O-C); 1150; 1030 ($\text{C}=\text{S}$).

Masse (IC, NH_3) 303 (MH^+); 320 (MNH_4^+).

Microanalyse	Elément:	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	47,66	4,67
	Trouvé (%)	47,15	4,72

Dithiocarbonic acid ethyl ester [1-methyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-ethyl] ester **IV-26**



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$

$M = 309,45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Réaction : L'aniline *N*-(2-Amino-phényl)-*N*-((*E*)-3-chloro-allyl)-benzamide **IV-14** correspondante a été synthétisée suivant le mode opératoire courant à partir du 2-chloronitrophénol (substitution nucléophile par la méthylamine, alkylation avec le chlorure de 3-méthyl-but-2-énoyle de l'amine primaire, réduction du nitro). A l'aniline synthétisée (200 mg, 0,9 mmol) est ajoutée de la glace (0,1 g) à 0°C; de l'acide chlorhydrique 35% (176 μL , 1,7 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C, et enfin du nitrite de sodium (72 mg, 1,0 mmol). Après 1h de réaction à 0°C, du cyclohexane (refroidi au préalable à 0°C) est ajouté (4 mL) et le sel de xanthogénate de potassium (188 mg, 1,1 mmol) est additionné par portions. Le

mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 10 minutes puis la réaction est stoppée par ajout de glace. Après retour à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'éther et celle-ci est lavée à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium; elle est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).

Produit : Huile jaune pâle.

Rendement : 70%

RMN¹H (δ , ppm) 1,02 (s, 3H, **CH**₃); 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, **CH**₂**CH**₃); 2,06 (s, 3H, **CH**₃); 3,19 (s, 3H, **NCH**₃); 4,31 (s, 1H, **CH**); 4,74 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, **CH**₃**CH**₂); 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, **H**_{Ar}); 7,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, **H**_{Ar}); 7,28-7,33 (m, 1H, **H**_{Ar}); 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, **H**_{Ar}).

RMN¹³C (δ , ppm) 13,7 (**CH**₃**CH**₂); 26,5 (**CH**₃); 27,3 (**CH**₃); 30,7 (**CH**₃**N**); 51,6 (**CH**-**C=O**); 56,3 (**C-S**); 69,6 (**CH**₂**CH**₃); 122,0 (**CH**_{Ar}); 122,2 (**CH**_{Ar}); 126,6 (**CH**_{Ar}); 127,7 (**CH**_{Ar}); 128,5 (**C**_{qAr}); 144,7 (**C**_{qAr}); 174,6 (**C=O**); 212,6 (**C=S**).

IR (ν , cm⁻¹) 2335; 1710; 1612; 1471; 1345; 1226 (C-O-C); 1045 (C=S).
(CCl₄)

Masse (IC, NH₃) 310 (MH⁺); 327 (MNH₄⁺).

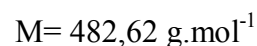
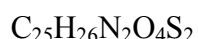
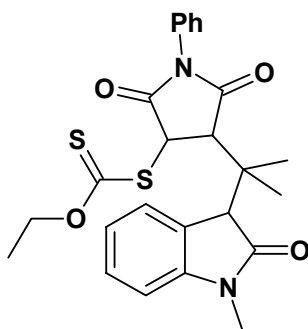
4.3. Modification des adduits

4.3.1. Addition radicalaire

Mode opératoire général :

A une solution de xanthate (n mmol) et d'oléfine (2n mmol) dans le dichlorométhane (2n mL) est ajoutée du triéthylborane à raison de 5 mol% / n toutes les 90 min, à température ambiante. Une fois le xanthate de départ entièrement consommé, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite avant d'être purifié.

Dithiocarbonic acid ethyl ester {4-[1-methyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl} ester **IV-29**

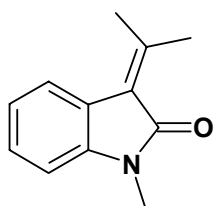


Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 50 mg (0,16 mmol) de xanthate IV-26 et 34 mg (0,19 mmol) de N-phénylmaléimide dans le dichlorométhane (2 mL). La réaction est terminée après addition de 40% de triéthylborane (6 mg).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 2/8).
Produit :	Huile jaune pâle.
Rendement :	42% (2 diastéréoisomères dans un rapport 1/1)
RMN¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	0,82 (s, 1,5H, CH ₃); 0,83 (s, 1,5H, CH ₃); 1,22 (s, 1,5H, CH ₃); 1,23 (s, 1,5H, CH ₃); 1,45 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 3,21 (s, 1,5H, N CH ₃); 3,22 (s, 1,5H, N CH ₃); 4,48 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H, CH -(C=O)N CH ₃); 4,61-4,69 (m, 1H, CH -C=O); 4,71 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 5,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 0,5H, CHS); 5,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 0,5H, CHS); 6,85 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H, H _{Ar}); 7,06 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H, H _{Ar}); 7,26-7,50 (m, 7H, H _{Ar}).
RMN¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	13,7 (CH ₃ CH ₂); 22,1 (CH ₃); 26,0 (CH ₃); 30,1 (CH ₃ N); 48,1 (0,5x CH -C=O); 48,3 (0,5x CH -C=O); 49,3 (0,5x C -S); 49,5 (0,5x C -S); 50,3 (C _q); 50,6 (CH ₂ CH ₃); 71,1 (CH -(C=O)N CH ₃); 122,1 (C _{qAr}); 126,5 (4x CH _{Ar}); 128,2 (C _{qAr}); 129,2 (5x CH _{Ar}); 138,5 (N C _{qAr}); 160,2 (C =O); 160,8 (C =O); 173,5 (N C =O); 210,3 (0,5x C =S); 210,5 (0,5x C =S).
IR (ν, cm ⁻¹) (CCl ₄)	2991; 1713; 1611; 1499; 1470; 1377; 1243; 1191; 1046; 927.
Masse (IC, NH ₃)	484 (MH ⁺); 500 (MNH ₄ ⁺).

4.3.2. *Elimination*

3-Isopropylidene-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one

IV-30



C₁₂H₁₃NO

M = 187,24 g.mol⁻¹

Réaction :	Une solution de xanthate IV-26 (200 mg, 0,64 mmol) dans le chlorobenzène (5 mL) est portée au reflux pendant 2h. Le brut réactionnel est ramené à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être purifié.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle - éther de pétrole 0,5/9,5).
Produit :	Cristaux jaune pâle.
Rendement :	98%